

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТА С МНОГОСОСУДИСТЫМ КРИТИЧЕСКИМ
ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И АНЕВРИЗМОЙ
БРЮШНОЙ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ
НОВООБРАЗОВАНИЕМ ГОРТАНИ

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ
И ПОСЛЕДУЮЩАЯ УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ
Фолликулярной лимфомы ОБИНУТУЗУМАБОМ
В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА μ 1-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ТАФАЛГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ
МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

2 TOM 3 / VOLUME 3
2023

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

MD-ONCO

Главная задача журнала «MD-Onco» – публикация современной информации о проведенных клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, диагностике и лечении онкологических заболеваний, а также вспомогательных материалов по всем актуальным проблемам, лежащим в плоскости тематики журнала.

Цель издания – информировать врачей разных специальностей, которые оказывают консультативную и лечебную помощь больным с онкологическими заболеваниями, о современных достижениях в этой области, включая новейшие методы диагностики и лечения опухолей, а также злокачественных заболеваний системы крови. Журнал является междисциплинарным научным изданием, объединяющим врачей различных специальностей – онкологов, хирургов, лучевых терапевтов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов, клинических фармакологов, патологов, молекулярных биологов и др. – для создания комплексного междисциплинарного подхода к терапии в целях повышения эффективности лечения пациентов с онкологическими заболеваниями.

2 **ТОМ 3**
2023

Основан в 2021 г.

Учредитель: М.М. Давыдов
Адрес редакции и издательства:
115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru
Статьи направлять по адресу:
larionova1951@yandex.ru
Ларионовой Вере Борисовне

Редактор **Е.М. Печерская**
Корректоры **Е.С. Самойлова**
Дизайн и верстка:
Е.В. Степанова
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева
base@abvpress.ru
Руководитель проекта
А.В. Донских
a.donskih@abvpress.ru
Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций,
ПИ № ФС 77–81466 от 03.08.2021 г.
При полной или частичной перепечатке
материалов ссылка на журнал
«MD-Onco» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных
материалов. В статьях представлена
точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)
MD-Onco. 2023.
Том 3, №2. 1–56.

© ООО «ИД «АБВ-пресс»,
2023

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор».

127273, Москва,
Сигнальный проезд, 19

Тираж 3500 экз. Бесплатно.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Давыдов Михаил Михайлович, д.м.н., хирург-онколог, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), руководитель онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зейналова Первин Айдыновна, д.м.н., профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора онкологического центра, заведующая отделением онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), член правления региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

Мудунов Али Мурадович, д.м.н., онколог, нейрохирург, хирург-онколог, профессор РАН, профессор кафедры онкологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий отделением опухолей головы и шеи Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

Феденко Александр Александрович, д.м.н., заместитель директора по лекарственному лечению Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя», исполнительный директор Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), эксперт Европейского общества клинических онкологов (ESMO) по лечению сарком и GIST, Российского общества клинических онкологов (RUSSCO), член Американского общества клинических онкологов (ASCO) и Онкологического общества по опухолям соединительной ткани (CTOS) (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ларионова Вера Борисовна, д.м.н., профессор, член Многонациональной ассоциации поддерживающей помощи при раке (MASCC), заместитель председателя ассоциации по научному и перспективному развитию региональной общественной организации «Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии» (RASSC) (Москва, Россия)

ПОМОЩНИК ОТВЕТСТВЕННОГО СЕКРЕТАРЯ

Рябухина Юлия Евгеньевна, к.м.н., врач-гематолог, онколог онкологического центра Клинического госпиталя «Лапино 2» группы компаний «Мать и дитя» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Онкология головы и шеи**

Кутукова Светлана Игоревна, к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Пужеду Роберто, профессор, оториноларинголог, Clínica ORL (Кальяри, Италия)

Торакоабдоминальная онкология

Акбаров Алек Н., доктор медицины, торакальный хирург, медицинский директор по торакальной хирургии, Caromont Heart (Гастония, США)

Аллахвердиев Ариф Керимович, д.м.н., профессор, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Онкогинекология

Аминова Лиана Назимовна, к.м.н., заслуженный врач Республики Башкортостан, заведующая отделением онкогинекологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Галлямов Эдуард Абдулхаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Гущин Вадим Викторович, доктор медицины, хирург, Медицинский центр Мерсу (Балтимор, США)

Онкоурология

Панахов Анар Давудович, к.м.н., заведующий отделением онкоурологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Фигурин Константин Михайлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Гшвенд Юрген, профессор, Университетская клиника Рехтс дер Изар (Мюнхен, Германия)

Онкоколопроктология

Невольских Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Расулов Арсен Османович, д.м.н., профессор, лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, заведующий отделением колопроктологии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Теккис Пэрис, профессор, хирург, консультант по колопроктологии, Royal Marsden (Лондон, Великобритания)

Онкология костных тканей и кожных покровов

Кулага Андрей Владимирович, к.м.н., врач-хирург 3-го хирургического отделения общей онкологии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Мусаев Эльмар Расимович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Тепляков Валерий Вячеславович, д.м.н., профессор, заведующий отделением онкологической ортопедии комбинированных методов лечения ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Онкогематология

Исхаков Эльдор Джасурович, д.м.н., профессор, главный гематолог Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, заместитель директора по лечебной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

Клясова Галина Александровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-клинической лабораторией клинической бактериологии, микологии и антибиотической терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Мутлу Арат, профессор, директор отделения ТТСК для взрослых группы больниц Флоренс Найтингейл (Турция)

Анестезиология и реанимация

Горобец Евгений Соломонович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения реанимации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кричевский Лев Анатольевич, д.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Груздев Вадим Евгеньевич, к.м.н., врач высшей категории, заведующий отделением анестезиологии и реанимации Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Ультразвуковая диагностика

Аллахвердиева Гонча Фарид Кызы, д.м.н., врач ультразвуковой диагностики Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Куайя Эмилио, доктор медицины, профессор, радиолог, заведующий кафедрой радиологии Университета Падуи (Италия), директор программы резидентуры по радиологии в Университете Падуи (Италия), почетный консультант по радиологии Эдинбургского университета (Великобритания)

Чекалова Марина Альбертовна, д.м.н., профессор кафедры рентгенологии и ультразвуковой диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (Москва, Россия)

Противоопухолевая терапия

Мария Дель Гранде, врач-онколог, Институт онкологии Южной Швейцарии (Швейцария)

Чекини Джаннет Ашировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии Клинического госпиталя «Лапино» группы компаний «Мать и дитя» (ООО «Хавен») (Москва, Россия)

Клиническая иммунология

Гривцова Людмила Юрьевна, д.б.н., д.м.н., руководитель отдела лабораторной медицины Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Молекулярная генетика и клеточные технологии

Любченко Людмила Николаевна, д.м.н., заведующая отделом молекулярной генетики и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Детская онкология

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделом торакоабдоминальной хирургии Института онкологии и детской хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий детским отделением химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Керимов Полад Акшин оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения №2 отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев Мамед Багир Джавад оглы, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, советник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Иванович, д.м.н., хирург-онколог, профессор, академик РАН, главный онколог клиники «МЕДСИ», член Европейского и Американского обществ хирургов, Международного общества хирургов (Москва, Россия)

Канер Дмитрий Юрьевич, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы», член Московского онкологического общества (Москва, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, директор Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, главный внештатный онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Кит Олег Иванович, д.м.н., профессор, врач-хирург, онколог, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону, Россия)

Левченко Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, онколог, торакальный хирург, детский хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением, заведующий научным отделением торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Парханов Владимир Алексеевич, д.м.н., академик РАН, российский хирург, Герой Труда Российской Федерации, заслуженный врач Российской Федерации, лауреат Государственной премии Российской Федерации, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (Краснодар, Россия)

Строяковский Даниил Львович, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)

Чойнзонов Евгений Лхаматирович, д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, ученый-клиницист, общественный деятель, лауреат Государственной премии Российской Федерации в области науки и технологий, директор НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск, Россия)

QUARTERLY PEER-REVIEWED
SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

MD-ONCO

The main objective of the MD-Onco journal is publication of up-to-date information on clinical, experimental and basic scientific research, diagnosis and treatment of oncological diseases, as well as supportive materials on all current problems associated with the scope of the journal.

The purpose of the journal is to inform doctors in various fields who provide consulting and treatment care for patients with oncological diseases on current advancements in this area including the newest methods of diagnosis and treatment of solid tumors, as well as malignant disorders of the blood. The journal is an interdisciplinary scientific publication and brings together doctors of various specialties: oncologists, surgeons, radiologists, anesthesiologists, hematologists, clinical pharmacologists, pathologists, molecular biologists et al. to create integrated interdisciplinary approach to therapy with the goal of improved treatment effectiveness for patients with oncological diseases.

2 VOL. 3
2023

Founded in 2021

Founder: M.M. Davydov

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye
Shosse, Bld. 15,
Moscow, 115478.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
E-mail: abv@abvpress.ru.

www.abvpress.ru

Articles should be sent
to Vera B. Larionova by e-mail:
larionova1951@yandex.ru

Editor E.M. Pecherskaya

Proofreader

E.S. Samoylova

Designer and maker-up

E.V. Stepanova

Subscription & Distribution
Service

I.V. Shurgaeva

base@abvpress.ru

Project Manager

A.V. Donskih

a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered at the Federal Service for Surveillance of Communications, Information Technologies, and Mass Media (PI No. FS77-81466 dated 03 August 2021).

If materials are reprinted in whole or in part, reference must necessarily be made to the "MD-Onco".

The editorial board is not responsible for advertising content. The authors' point of view given in the articles may not coincide with the opinion of the editorial board.

ISSN 2782-3202 (Print)
ISSN 2782-6171 (Online)

MD-Onco. 2023.
Volume 3, No. 2. 1–56.

© PH "ABV-Press", 2023

Printed at the Mediacolor LLC.
19, Signalny Proezd,
Moscow, 127273.

3,500 copies.
Free distribution.

EDITOR-IN-CHIEF

Davydov, Mikhail M., DSc, MD, oncological surgeon, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

DEPUTIES OF EDITOR-IN-CHIEF

Zeynalova, Pervin A., DSc, MD, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; vice-president of the Oncology Center; head of the Oncological Hematology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group; member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); member of the board of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

Mudunov, Ali M., DSc, MD, oncologist, neurosurgeon, oncological surgeon, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Oncology Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia; head of the Head Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Fedenko, Aleksandr A., DSc, MD, deputy director for drug treatment, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group, executive director of the East European Sarcoma Group (EESG), expert on treatment of sarcomas and GIST of the European Society of Medical Oncology (ESMO), Russian Society of Clinical Oncologists (RUSSCO); member of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Connective Tissue Oncology Society (CTOS) (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Larionova, Vera B., DSc, MD, Professor, member of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC); deputy chairman of the Association for scientific and long-term development of the regional community organization Russian Association of Supportive Care in Cancer (RASCC) (Moscow, Russia)

ASSISTANT OF EXECUTIVE SECRETARY

Ryabukhina, Yulia E., PhD, MD, hematologist, oncologist, Oncology Center, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD**Oncology of the head and neck**

Kutukova, Svetlana I., PhD, Associate Professor of the Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Puxeddu, Roberto, Professor of otolaryngology, Clinica ORL (Cagliari, Italy)

Thoracoabdominal oncology

Akbarov, Alek N., DSc, MD, medical director of thoracic surgery, Caromont Heart (Gastonia, USA)

Allakhverdiev, Arif K., DSc, MD, Professor, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Oncological gynecology

Aminova, Liana N., PhD, MD, Honored Physician of the Bashkortostan Republic, head of the Oncological Gynecology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Gallyamov, Eduard A., DSc, Professor, head of the Faculty Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Guschin, Vadim V., DSc, MD, surgeon, Mercy Medical Center (Baltimore, USA)

Oncological urology

Panakhov, Anar D., PhD, MD, head of the Oncological Urology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Figurin, Konstantin M., DSc, MD, Professor, leading researcher, Oncological Urology Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Gschwend, Jürgen, DSc, MD, Professor, Rechts der Isar university clinic (Munich, Germany)

Oncological proctology

Nevolskikh, Aleksei A., DSc, MD, Professor, deputy director of medical treatment, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rasulov, Arsen O., DSc, MD, Professor, laureate of the Award of the Government of the Russian Federation for Science and Technology, head of the Coloproctology Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Tekkis, Paris, Professor of colorectal surgery, consultant surgeon, Royal Marsden (London, UK)

Oncology of the bones and skin

Kulaga, Andrei V., PhD, MD, surgeon of the 3rd General Oncology Surgical Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Musaev, Elmar R., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Bone, Skin, Soft Tissue Tumors Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Teplyakov, Valeriy V., DSc, MD, Professor, head of the Oncological Orthopedy Combination Treatment Methods Division, Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Oncological hematology

Iskhakov, Eldor D., DSc, MD, Professor, head hematologist of the Uzbekistan Republic Ministry of Healthcare, deputy director of medical treatment, Republican Specialized Scientific Practical Center of Hematology, Ministry of Healthcare of the Uzbekistan Republic (Tashkent, Uzbekistan)

Klyasova, Galina A., DSc, MD, Professor, head of the Clinical Bacteriology Scientific Clinical Laboratory, National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia (Москва, Россия)

Mutlu, Arat, DSc, MD, Professor, director of the HPCT in Adults Division, Group Florence Nightingale Hospitals (Turkey)

Anesthesiology and resuscitation

Gorobetz, Evgeny S., DSc, MD, Professor, head research consultant, Resuscitation Division, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Krichevskiy, Lev A., DSc, MD, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Gruzdev, Vadim E., PhD, MD, Doctor of the Highest Category, head of the Anesthesiology and Resuscitation Division, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Ultrasound diagnostics

Allakhverdieva, Goncha F., DSc, MD, doctor of ultrasound diagnostics, Clinical Hospital Lapino 2, Mother and Child Group (Moscow, Russia)

Quaia, Emilio, DSc, MD, Full Professor of Radiology, Chief of Department of Radiology, Padua University (Italy); director of Radiology Residency Program, Padua University (Italy); honorary consultant on radiology, Edinburgh University (UK)

Chekalova, Marina A., DSc, MD, Professor of the X-ray and Ultrasound Diagnostics Department, Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russia)

Antitumor therapy

Maria Del Grande, oncologist, Oncology Institute of Southern Switzerland (Switzerland)

Chekini, Jennet A., PhD, MD, oncologist, head of the Oncology Division of Antitumor Drug Therapy, Clinical Hospital Lapino, Mother and Child Group (Haven LLC) (Moscow, Russia)

Clinical immunology

Gritsova, Ludmila Y., DSc, MD, head of the Laboratory Medicine Division, A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Molecular genetics and cell technologies

Lubchenko, Ludmila N., DSc, MD, head of the Molecular Genetics and Cell Technologies Department, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Pediatric oncology

Akhaladze, Dmitry G., PhD, MD, surgeon, head of the Thoracoabdominal Surgery Division, Institute of Oncology and Pediatric Surgery, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Valiev, Timur T., DSc, MD, head of the Chemotherapy of Hemoblastoses Pediatric Department, Hematology and Bone Marrow Transplantation Division, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kerimov, Polad A., DSc, MD, lead researcher of the Surgical Department No. 2, General Oncology Division, Scientific Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Aliev, Mamed Bagir D., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Davydov, Mikhail I., DSc, MD, oncological surgeon, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head oncologist, MEDSI clinic, member of the European and American Surgical Associations, International Society of Surgery (Moscow, Russia)

Kaner, Dmitry Y., PhD, MD, head doctor, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department, member of the Moscow Oncological Society (Moscow, Russia)

Kaprin, Andrey D., DSc, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Physician of the Russian Federation, academician of the Russian Academy of Education, executive director of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; director of the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; chief non-staff oncologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kit, Oleg I., DSc, MD, Professor, surgeon, oncologist, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, executive director of the National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Rostov on Don, Russia)

Levchenko, Evgeny V., DSc, MD, Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, oncologist, thoracic surgeon, pediatric surgeon, head of the Pediatric Thoracic Division, head of the Thoracic Oncology Scientific Division, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Parkhanov, Vladimir A., DSc, academician of the Russian Academy of Sciences, Russian surgeon, Hero of Labor of the Russian Federation, Honored Physician of the Russian Federation, laureate of the State Award of the Russian Federation, chief doctor of the Scientific Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after Professor C.V. Ochapovsky, Ministry of Health of Krasnodar Region (Krasnodar, Russia)

Stroyakovsky, Daniil L., PhD, head of the Chemotherapy Division, Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Choynzonov, Evgeny L., DSc, MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, board member of the Russian Academy of Sciences, clinician, community leader, laureate of the State Award of the Russian Federation for Science and Technology, director of the Scientific Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, head of the Oncology Department, Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини

Перспективы и возможности сохранения репродуктивной функции у больных, получающих противоопухолевое лечение. Клиническое наблюдение 16

И.Н. Юричев, В.В. Верещак, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, А.А. Филатов

Первый опыт стентирования трахеи Y-образным стентом. Клиническое наблюдение 20

Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова, О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, В.Е. Груздев, А.О. Ахов, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев

Применение агониста $\mu 1$ -опиоидных рецепторов тафалгина в комплексной терапии хронического болевого синдрома при прогрессировании множественной миеломы. Клиническое наблюдение 27

РЕДКИЕ И СЛОЖНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ: ДИАГНОСТИКА И ВЫБОР ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ

Т.И. Копалиани, А.А. Ахобеков, З.М. Чеишвили, А.М. Григорьян, Б.Г. Пхешхова, А.М. Мудунов

Клинический случай хирургического лечения пациента с многососудистым критическим поражением коронарных артерий и аневризмой брюшной аорты в сочетании со злокачественным новообразованием гортани 35

П.А. Зейналова, Г.Ф. Аллахвердиева, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, А.Ф. Бацев, О.Л. Тимофеева, А.Г. Жуков, Т.Т. Валиев

Комплексный подход к диагностике лимфопролиферативного заболевания при длительном течении болезни Шегрена. Клиническое наблюдение 40

П.А. Зейналова, Ю.Е. Рябухина, Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева, Г.Ф. Аллахвердиева, Д.С. Абрамов, Т.Т. Валиев

Комплексный подход к диагностике и последующая успешная терапия рефрактерной фолликулярной лимфомы обинутузумабом в комбинации с бендамустином. Клиническое наблюдение 47

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 56

CONTENTS

NEW APPROACHES AND SUCCESSES IN TREATMENT OF ONCOLOGICAL PATIENTS AT THE CURRENT STAGE

N.M. Kutakov, D.A. Chekini

Perspectives and possibilities of preserving reproductive function in patients receiving antitumor treatment. Clinical observation 16

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, A.A. Filatov

First experience of trachea stenting using a Y-shaped stent. Clinical observation. 20

Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeynalova, O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, V.E. Gruzdev, A.O. Akhoy, A.G. Zhukov, T.T. Valiev

Use of μ 1-opioid receptor agonist tafalgin in integrative therapy of chronic pain syndrome in progressive multiple myeloma. Clinical observation 27

RARE NEOPLASMS: COMPLEX CLINICAL SITUATIONS AND SELECTION OF TREATMENT TACTICS

T.I. Kopaliani, A.A. Akhobekov, Z.M. Cheishvili, A.M. Grigoryan, B.G. Pkheshkhova, A.M. Mudunov

Clinical case of surgical treatment of a patient with multivessel coronary artery disease and abdominal aortic aneurysm in combination with malignant tumor of the larynx 35

P.A. Zeynalova, G.F. Allakhverdieva, Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, A.F. Batsev, O.L. Timofeeva, A.G. Zhukov, T.T. Valiev

Integrative approach to diagnosis of lymphoproliferative disease during long-term Sjogren's disease. Clinical observation. 40

P.A. Zeynalova, Yu.E. Ryabukhina, F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva, G.F. Allakhverdieva, D.S. Abramov, T.T. Valiev

Integrative approach to diagnosis and subsequent successful therapy of refractory follicular lymphoma using obinutuzumab in combination with bendamustine. Clinical observation 47

INFORMATION FOR AUTHORS 56

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

ПЕРСПЕКТИВЫ И ВОЗМОЖНОСТИ СОХРАНЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Н.М. Кутаков, Д.А. Чекини

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Дженнет Ашировна Чекини d.chekini@mcclinics.ru

В настоящее время лечение пациенток с ранним первично-операбельным BRCA-ассоциированным раком молочной железы требует комплексного подхода. Наличие мутации в генах BRCA1/2 является прогностически неблагоприятным фактором, повышающим риск развития рака контралатеральной молочной железы, а также рака яичников, поджелудочной железы, фаллопиевых труб и первичного рака брюшины. В статье представлен клинический случай молодой пациентки с диагнозом рака молочной железы люминального В подтипа. Описан комплексный мультидисциплинарный подход к лечению, результатом которого стало успешное сохранение фертильности с последующим наступлением беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий.

Продemonстрирована высокая эффективность выбранной лечебной тактики при комплексном подходе в одном специализированном лечебном учреждении с опытом работы в сфере лечения онкологических заболеваний и сохранения репродуктивной функции, подтвержденная клиническими данными, а также результатами лабораторно-инструментальных исследований.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гормонотерапия, беременность, мутация BRCA1/2

Для цитирования: Кутаков Н.М., Чекини Д.А. Перспективы и возможности сохранения репродуктивной функции у больных, получающих противоопухолевое лечение. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(2):16–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

PERSPECTIVES AND POSSIBILITIES OF PRESERVING REPRODUCTIVE FUNCTION IN PATIENTS RECEIVING ANTITUMOR TREATMENT. CLINICAL OBSERVATION

N.M. Kutakov, D.A. Chekini

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Jennet Ashirovna Chekini d.chekini@mcclinics.ru

Currently, treatment of patients with early primary operable BRCA mutation-associated breast cancer requires integrative approach. A mutation in BRCA1/2 genes is a prognostically unfavorable factor increasing the risk of cancer of the contralateral breast, as well as ovaries, pancreas, fallopian tubes, and primary peritoneal cancer. In this clinical observation, an integrative multidisciplinary approach to treatment of a young patient with luminal B breast cancer is described which allowed to preserve the patient's fertility and achieve pregnancy using assisted reproductive technologies.

High effectiveness of the chosen treatment tactics in the framework of integrative approach in a specialized medical facility with experience in treatment of oncological diseases and preservation of reproductive function confirmed by clinical data and results of laboratory and instrumental exams is demonstrated.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, hormone therapy, pregnancy, BRCA1/2 mutation

For citation: Kutakov N.M., Chekini D.A. Perspectives and possibilities of preserving reproductive function in patients receiving anti-tumor treatment. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):16–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-16-19

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные (герминальные) мутации в генах *BRCA1/2* повышают риск возникновения рака молочной железы (РМЖ), яичника, рака грудной железы у мужчин, поджелудочной железы, предстательной железы, а также рака фаллопиевой трубы и первичного рака брюшины [1–3]. Вопрос о влиянии герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* на прогноз пациентов, в частности больных РМЖ, остается дискуссионным [4]. Существуют некоторые данные о возможном положительном влиянии этих мутаций на продолжительность жизни молодых пациенток [5].

Основным компонентом терапевтической тактики у больных РМЖ, ассоциированным с мутацией в генах *BRCA*, на ранних стадиях является радикальный хирургический этап лечения. Несмотря на то что органосохраняющие вмешательства являются эффективным методом радикального лечения таких пациенток [6, 7], в клинической практике распространено выполнение двусторонней мастэктомии с целью одномоментного снижения риска новых злокачественных опухолей молочной железы. Контралатеральная профилактическая мастэктомия эффективно снижает риск развития рака в оставшейся молочной железе. По данным ряда исследований, она может улучшить безрецидивную и общую выживаемость [8, 9].

Профилактическая двусторонняя тубовариэктомия снижает не только риск рака яичников у носителей мутации *BRCA1/2*, но и риск смерти [10–12]. Метаанализ трех проспективных исследований 2014 г. показал, что подобное оперативное вмешательство у носителей мутаций *BRCA1/2* было связано с 80 % снижением частоты рака яичников [13]. Маточные трубы целесообразно удалять вместе с яичниками, поскольку рак фаллопиевых труб является фенотипическим вариантом рака яичника.

Учитывая наступление хирургической менопаузы после удаления яичников, для молодых пациенток данной группы, планирующих беременность, вопрос сохранения фертильности является крайне важным. Стандартные методики сохранения фертильности включают криоконсервацию ооцитов или эмбрионов. В качестве экспериментальных методов применяются овариальная супрессия аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона во время химиотерапии (ХТ) и криоконсервация ткани яичников. Метод сохранения фертильности подбирается индивидуально. Выбор наиболее оптимальной стратегии зависит от возраста, схемы ХТ, партнера, вида рака, времени, доступного для проведения вмешательства по сохранению фертильности, и риска опухолевого поражения яичников. Вне зависимости от того, какая методика была выбрана, крайне важно не откладывать начало противоопухолевой терапии на длительный срок [14].

В основном криоконсервированная ткань яичника содержит примордиальные фолликулы. Она также включает незрелые ооциты из антральных фолликулов, которые могут созреть *in vitro*, что обеспечивает дополнительный источник зрелых ооцитов. Таким образом, в случаях, когда трансплантация противопоказана, восстановление фертильности может быть проведено в лаборатории: либо за счет созревания ооцитов, аспирированных из растущих фолликулов *in vitro*, либо посредством полного роста и созревания примордиальных фолликулов *in vitro* для получения фертильных ооцитов стадии метафазы II [15].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациентки Т., 36 лет, выявлен рак левой молочной железы pT2N0M0, IIA стадия. Наследственный анамнез отягощен: у старшей сестры РМЖ.

Пациентке выполнена core-биопсия. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований: инвазивный рак молочной железы; рецепторы к эстрогенам: 5(PS) + 3(IS) = 8(TS); рецепторы к прогестерону: 5(PS) + 3(IS) = 8(TS); HER2/neu по ASCO/CAP'18 – 2+; Ki-67 – 32 %; E-cadherin – отрицательная (сохранная выраженная мембранная) экспрессия. Люминальный тип B.

По данным исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* HER2/neu-статус отрицательный. Выявлена мутация *BRCA2* методом секвенирования нового поколения (NGS).

Случай обсужден на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме. Учитывая наличие мутации в гене *BRCA2*, а также желание пациентки сохранить фертильную функцию, принято решение о выполнении на 1-м этапе двусторонней мастэктомии. На 2-м этапе рекомендовано осуществить попытку забора яйцеклеток с последующей криоконсервацией. Противоопухолевую терапию рекомендовано проводить после выполнения мастэктомии и реализации потенциальной возможности забора яйцеклеток, при этом строго придерживаясь сроков начала адъювантной терапии.

15.07.2021 в Клиническом госпитале «Лапино» выполнены биопсия сторожевых лимфатических узлов, подкожная мастэктомия слева со срочным гистологическим исследованием подсосковой области с одномоментной реконструкцией силиконовым анатомическим имплантатом субмускулярно, профилактическая подкожная мастэктомия справа с одномоментной реконструкцией силиконовым анатомическим имплантатом субмускулярно.

Заключение планового послеоперационного гистологического исследования: инвазивный рак левой молочной железы неспецифического типа, 2,8 см в наибольшем измерении, pT2N0.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- на фоне протоковой карциномы *in situ* – инвазивный рост рака неспецифического типа II степени злокачественности по Elston и Ellis;
- рецепторный статус по Allred: рецепторы к эстрогенам (clone 6F11): 2(PS) + 3(IS) = 5(TS); рецепторы к прогестерону (PgR 636): 3(PS) + 3(IS) = 6(TS);
- оценка HER2-статуса по ASCO/CAP'18: HER2-статус 2+;
- исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* от 30.08.2021: HER2/neu-статус отрицательный;
- Ki-67 – 23 %.

С учетом стадии болезни, морфологического варианта опухоли, молекулярно-биологического подтипа (люминальный В) РМЖ пациентке показано проведение адъювантной ХТ с последующей гормонотерапией (ГТ) агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона + антиэстрогенами/ингибиторами ароматазы. Кроме того, в связи с наличием у пациентки мутации гена BRCA2 (ассоциированной с повышенным риском развития рака яичников) и планируемой адъювантной ХТ с последующей ГТ с обязательным выключением функции яичников пациентке предложено рассмотреть вариант двусторонней овариэктомии с последующей витрификацией ооцитов для проведения вспомогательных репродуктивных технологий – как альтернативу применению гозерелина.

Случай повторно обсужден на мультидисциплинарном консилиуме с участием онкологов, репродуктологов, гинекологов. Рекомендовано выполнение двусторонней аднексэктомии с последующим проведением ХТ, ГТ. После получения согласия пациентки 14.09.2021 выполнена лапароскопическая билатеральная аднексэктомия с последующей витрификацией ооцитов.

Гистологически: фрагменты ткани яичника с фолликулярной кистой и острыми кровоизлияниями. Выявлено 40 примордиальных фолликулов, 1 зрелый фолликул. Встречаются фолликулы с кистозным расширением и пролиферирующими клетками гранулезы.

Адъювантная противоопухолевая ХТ: с учетом стадии болезни, данных гистологического и иммуногистохимического исследований, молодого возраста пациентки и удовлетворительного соматического статуса рекомендовано проведение 4 курсов ХТ по схеме АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед; начало очередного цикла на 22-й день) с последующей ГТ летрозолом по 2,5 мг внутрь в течение 5 лет.

С 17.09.2021 по 19.11.2021 проведено 4 курса ХТ по схеме АС. Пациентка переносила лечение с развитием тошноты и рвоты I степени, астении I степени. Клинически значимых нежелательных явлений

III–IV степени за время проведения ХТ не отмечено. По данным контрольного обследования после 4 курсов адъювантной ХТ – без признаков рецидива и прогрессирования болезни. Учитывая завершение полного объема адъювантной ХТ, рекомендовано продолжить лечение ингибиторами ароматазы: летрозол по 2,5 мг внутрь ежедневно длительно – в течение 5 лет. С целью профилактики остеопороза и снижения риска рецидива болезни рекомендовано введение бисфосфонатов 1 раз в 6 мес в течение 2–3 лет в сочетании с курсовым приемом препаратов кальция и витамина D₃.

Параллельно во время прохождения ХТ пациентка инициировала оплодотворение яйцеклеток *in vitro* с последующим вынашиванием беременности суррогатной матерью. Получено 5 здоровых эмбрионов. После переноса эмбриона суррогатной матери зафиксировано наступление беременности, которая протекала без осложнений. В феврале 2023 г. в срок родился здоровый мальчик – 8/9 баллов по шкале Апгар.

В настоящее время пациентка продолжает ГТ летрозолом на фоне профилактики остеопороза бисфосфонатами. Согласно графику наблюдения проводятся регулярные контрольные обследования и осмотр онкологом. Признаков прогрессирования/рецидива не выявлено. Пациентка наслаждается радостью материнства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Криоконсервация ткани яичника в настоящее время является экспериментальным методом сохранения фертильности. Количество успешных родов с применением этой методики по всему миру, по приблизительным оценкам, не превышает 200 случаев [16], точная статистика отсутствует. Тем не менее данный метод требует дальнейшего изучения, поскольку по сравнению с традиционной криоконсервацией ооцитов после стимуляции яичников он занимает меньше времени и позволяет в более сжатые сроки начать противоопухолевое лечение.

Данный клинический случай демонстрирует успешное применение методики криоконсервации ткани яичника в многопрофильном медицинском центре, специализирующемся на репродуктологии и онкологии. Для определения наиболее оптимальной тактики сохранения фертильной функции и проведения противоопухолевой терапии перед началом лечения молодых пациенток, заинтересованных в дальнейшем планировании репродуктивной функции, крайне важно проведение мультидисциплинарного консилиума с участием онкологов, хирургов, акушеров-гинекологов и репродуктологов в специализированных медицинских учреждениях, имеющих опыт работы с данной непростой с тактической точки зрения категорией пациенток.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoniou A., Pharoah P.D., Narod S. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72(5):1117–30. DOI: 10.1086/375033
2. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol* 2007;25(11):1329–33. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066
3. Chen J., Bae E., Zhang L. et al. Penetrance of breast and ovarian cancer in women who carry a *BRCA1/2* mutation and do not use risk-reducing salpingo-oophorectomy: an updated meta-analysis. *JNCI Cancer Spectr* 2020;4(4):pkaa029. DOI: 10.1093/jncics/pkaa029
4. Baretta Z., Mocellin S., Goldin E. et al. Effect of *BRCA* germline mutations on breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(40):e4975. DOI: 10.1097/MD.0000000000004975
5. Copson E.R., Maishman T.C., Tapper W.J. et al. Germline *BRCA* mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2018;19(2):169–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4
6. Garcia-Etienne C.A., Barile M., Gentilini O.D. et al. Breast-conserving surgery in *BRCA1/2* mutation carriers: are we approaching an answer? *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3380–7. DOI: 10.1245/s10434-009-0638-7
7. Chabner E., Nixon A., Gelman R. et al. Family history and treatment outcome in young women after breast-conserving surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2045–51. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.6.2045
8. Bedrosian I., Hu C.Y., Chang G.J. Population-based study of contralateral prophylactic mastectomy and survival outcomes of breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(6):401–9. DOI: 10.1093/jnci/djq018
9. Lostumbo L., Carbine N.E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748. DOI: 10.1002/14651858.CD002748.pub3
10. Domchek S.M., Friebel T.M., Singer C.F. et al. Association of risk-reducing surgery in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967–75. DOI: 10.1001/jama.2010.1237
11. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med* 2002;346(21):1616–22. DOI: 10.1056/NEJMoa012158
12. Kauff N.D., Satagopan J.M., Robson M.E. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med* 2002;346(21):1609–15. DOI: 10.1056/NEJMoa020119
13. Marchetti C., De Felice F., Palaia I. et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *BMC Womens Health* 2014;14:150. DOI: 10.1186/s12905-014-0150-5
14. Revelli A., Salvagno F., Delle Piane L. et al. Fertility preservation in *BRCA* mutation carriers. *Minerva Ginecol* 2016;68(5):587–601. PMID: 26997146.
15. Telfer E.E., Andersen C.Y. *In vitro* growth and maturation of primordial follicles and immature oocytes. *Fertil Steril* 2021;115(5):1116–25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.004
16. About Ovarian Tissue Freezing. Available at: <https://www.mskcc.org/cancer-care/patient-education/ovarian-tissue-freezing>

Вклад авторов

Н.М. Кутаков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Д.А. Чекини: организация лечебного процесса, проведение противоопухолевой терапии, редактирование статьи.

Authors' contributions

N.M. Kutakov: review of publications on the topic of the article, article writing;

D.A. Chekini: organization of the treatment process, conducting antitumor therapy, editing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 31.03.2023. Принята к публикации: 21.04.2023.

Article submitted: 31.03.2023. Accepted for publication: 21.04.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-20-26

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СТЕНТИРОВАНИЯ ТРАХЕИ Y-ОБРАЗНЫМ СТЕНТОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

И.Н. Юричев, В.В. Верещак, В.Е. Груздев, М.А. Анисимов, А.А. Филатов

Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Илья Николаевич Юричев ilia-yurichev@yandex.ru

Эндоскопическое стентирование трахеи – актуальный вопрос современной эндоскопии. Этот метод применяется при различных заболеваниях, таких как доброкачественные стенозы, связанные с осложнениями после длительной искусственной вентиляции легких; злокачественные стенозы (онкологические заболевания самой трахеи, сдавления извне, вызванные опухолями пищевода или средостения); посттравматические стенозы и пороки развития. В настоящее время для определенного контингента пациентов протезирование трахеи и ее бифуркации остается единственно возможным вариантом как этапного, так и окончательного вида лечения. При поражении нижней трети трахеи, зоны бифуркации или главных бронхов оптимальным является стентирование Y-образными стентами, которые обеспечивают максимальную проходимость воздухоносных путей.

Ключевые слова: рак пищевода, стеноз трахеи, Y-образный стент, эндоскопическое стентирование

Для цитирования: Юричев И.Н., Верещак В.В., Груздев В.Е. и др. Первый опыт стентирования трахеи Y-образным стентом. Клиническое наблюдение. MD-Онко 2023;3(2):20–6. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-20-26

FIRST EXPERIENCE OF TRACHEA STENTING USING A Y-SHAPED STENT. CLINICAL OBSERVATION

I.N. Iurichev, V.V. Vereshchak, V.E. Gruzdev, M.A. Anisimov, A.A. Filatov

Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Endoscopic trachea stenting is a pressing issue in modern endoscopy. This method is applied in various diseases including benign stenoses associated with complications after long-term mechanical ventilation, malignant stenoses (oncological diseases of the trachea itself, compression from outside by esophageal or mediastinal tumors), post-injury stenoses and developmental defects.

Currently, a certain contingent of patients exists for whom trachea prosthesis and its bifurcation remain the only possible option for stepwise or final treatment. If the lower third of the trachea, bifurcation zone or the main bronchi are affected, the optimal technique is stenting with Y-shaped stents which provide maximal patency of the airways.

Keywords: esophageal cancer, trachea stenosis, Y-shaped stent, endoscopic stenting

For citation: Iurichev I.N., Vereshchak V.V., Gruzdev V.E. et al. First experience of trachea stenting using a Y-shaped stent. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):20–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-20-26

ВВЕДЕНИЕ

Обструкция трахеи, главных бронхов, а также трахеоэзофагеальный или трахеомедиастинальный свищи – потенциально опасные для жизни состояния, которые обычно требуют немедленного вмешательства для обеспечения проходимости дыхательных путей или предотвращения развития медиастинита. В основном причинами развития стеноза воздухоносных путей становятся различные онкологические заболевания: первичное поражение трахеи и главных бронхов, рак пищевода с инвазией в трахею, метастатическое поражение средостения с компрессией ды-

хательных путей, лимфопролиферативные заболевания [1]. Установка респираторных стентов является как эффективным методом восстановления проходимости просвета, так и способом поддержания целостности стенки трахеи и главных бронхов у пациентов с наличием трахеомедиастинальных или трахеоэзофагеальных свищей [2]. При локализации сужения в верхних и средних отделах трахеи возможно использование традиционных трубчатых стентов, изготовленных из силикона или нитинола. Когда же опухолевый стеноз формируется на уровне нижней трети трахеи, бифуркации трахеи или проксимальных от-



Рис. 1. Силиконовый Y-образный стент Dumon
Fig. 1. Silicone Y-shaped Dumon stent

резков главных бронхов, возникает необходимость имплантировать более сложную конструкцию, такую как Y-образный стент. Распространенной является методика установки Y-образных силиконовых стентов (Orlowski, Hood, Harell, Dumon), наиболее часто используемые из них – стенты Dumon (рис. 1) [3].

Однако установка силиконовых Y-образных стентов требует не только предварительного выполнения бронхоскопии с помощью жесткого бронхоскопа высококвалифицированным врачом-эндоскопистом, обладающим нужными навыками, но и проведения общей анестезии [4]. Более того, для успешной установки стента жесткий бронхоскоп необходимо разместить ниже предполагаемого уровня обструкции. Это не только сложно в ряде клинических ситуаций, но и может увеличить риск осложнений, связанных с неадекватной вентиляцией легких во время стентирования. Чтобы обойти эти трудности, используют саморасширяющиеся нитиноловые Y-образные стенты [5–8].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В Клинический госпиталь «Лапино» в феврале 2023 г. поступил **пациент Р.**, 67 лет, с диагнозом: первично-множественные злокачественные образования:

- 1) рак предстательной железы T3bN0M0, 7 баллов (4 + 3) по шкале Глисона. Состояние после двусторонней орхэктомии в 2019 г. В процессе терапии бикалутамидом (перорально 50 мг/сут);
- 2) рак хвоста поджелудочной железы pT3N0M0, IIА стадия. Состояние после хирургического лечения в 2019 г. и 6 курсов полихимиотерапии по схеме mFOLFIRINOX (июль – октябрь 2019 г.). Прогрессирование в апреле 2021 г.: метастазы в лимфатические

узлы средостения. Состояние после 12 курсов полихимиотерапии по схеме mFOLFIRINOX (май 2021 г. – февраль 2022 г.). Стабилизация процесса;

- 3) рак среднегрудного отдела пищевода TхNхM0 (выявлен в ноябре 2022 г.). По результатам морфологического заключения – инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак G₂. Результат иммуногистохимического исследования: PD-L1 (SP22C3) – положительный статус; TPS (tumor proportion score) – 20 %; CPS (combined positive score) – 30.

При поступлении пациент предъявлял жалобы на затрудненное прохождение жидкости по пищеводу, затруднение дыхания.

Ранее пациенту выполнялась позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией. Заключение по результатам исследования: метаболически активное поражение грудного отдела пищевода с циркулярным утолщением его стенки до уровня карины и сужением просвета на протяжении около 69 мм (SUV_{max} 1,74) с инфильтрацией окружающей клетчатки (не исключается инфильтрация задней стенки трахеи). Внутригрудные лимфатические узлы (паратрахеальные, бронхопульмональные) – с метаболической активностью, контрольный правый паразофагеальный лимфатический узел на уровне верхней трети пищевода – до 13 × 11 мм (SUV_{max} 4,55). Органы брюшной полости: перенесенная резекция хвоста поджелудочной железы. Желудок не наполнен. Печень не увеличена. В сегменте S8 печени очаг фиксации радиофармпрепарата размером около 10 мм (SUV_{max} 4) без достоверно выявляемого субстрата на компьютерной томографии.

В день поступления пациенту выполнены эзофагогастродуоденоскопия и бронхоскопия. По данным эзофагогастродуоденоскопии на 26 см от уровня резцов в пищеводе определяется циркулярный опухолевый стеноз, непроходимый для эндоскопа диаметром 8 мм (рис. 2).

По данным бронхоскопии определялась инвазия опухоли пищевода в стенку нижней трети трахеи с формированием сужения. Бронхоскоп диаметром 4 мм удавалось провести в нижележащие отделы бронхиального дерева, что позволило оценить и дистальную границу опухолевой инфильтрации, которая располагалась сразу над бифуркацией трахеи (рис. 3).

На консилиуме рассматривалось несколько возможных вариантов паллиативной помощи данному пациенту. Выполнение двойного стентирования пищевода и трахеи, исходя из собственного опыта, могло сопровождаться возникновением свищевого хода, связанного с постоянным соприкосновением стентов между собой, ишемизацией и компрессией тканей. Различные способы реканализации просвета трахеи и пищевода физическими методами воздействия (аргоноплазменная коагуляция, криодеструкция) могли



Рис. 2. Проксимальная граница опухоли пищевода с формированием стеноза. Здесь и на рис. 3–10 – эндоскопические изображения

Fig. 2. Proximal boundary of the esophagus with stenosis formation. Here and on figs. 3–10 – endoscopic images

оказаться неэффективными из-за большой протяженности опухолевого стеноза. Обезопасить пациента от возможного развития медиастинита вследствие нарушения целостности стенки полого органа мы сочли все же необходимым.

На 1-м этапе для восстановления энтерального питания было принято решение о формировании



Рис. 3. Признаки инвазии опухоли в трахею с формированием сужения

Fig. 3. Signs of tumor invasion into the trachea with formation of a narrowing

пункционной гастростомы под эндоскопическим контролем. С помощью педиатрического гастроскопа диаметром 4 мм по стандартной методике выполнены навигация места чрескожной пункции и дальнейшая установка гастростомы (рис. 4, 5).

Спустя 4 дня с целью устранения субкомпенсированного стеноза нижней трети трахеи выполнено стенти-



Рис. 4. Этап установки пункционной гастростомы
Fig. 4. Step of puncture gastrostomy



Рис. 5. Установленная гастростома
Fig. 5. Installed gastrostomy tube



Рис. 6. Нитиноловый саморасширяющийся Y-образный трахеальный стент MICRO-TECH

Fig. 6. Nitinol self-expandable Y-shaped tracheal stent MICRO-TECH

рование Y-образным стентом – установлен стент MICRO-TECH (компания Global Medicine) (рис. 6).

Эти стенты обладают высокой радиальной силой раскрытия, прочным эластическим покрытием и атравматичными концами. Выбраны следующие характеристики стента: диаметр трахеального сегмента – 20 мм, его длина – 50 мм, диаметр бронхиальных сегментов – 14 мм.

Стентирование выполнялось в условиях операционной под двойным визуальным и рентгенологическим контролем. После выполнения санации бронхиального дерева на 1-м этапе поочередно в правый и левый главные бронхи заведены струны-проводники. Чтобы исключить случайные ошибки позиционирования стента, использовали струны разной цветовой гаммы (рис. 7).

Далее под контролем эндоскопа и рентгеновского аппарата параллельно эндоскопу позиционировано доставляющее устройство со стентом. На дистальных концах доставляющего устройства имеются оливки того же цвета, что и на ручках раскрывающих механизмов. Это облегчает понимание того, каким образом происходит поэтапное раскрытие стента (рис. 8).

После позиционирования доставляющего устройства на уровне бифуркации трахеи выполняется высвобождение стента. Раскрытие стента происходит в оральном направлении. Поочередно открываются правый и левый «колена», затем трахеальная часть стента (рис. 9, 10).

Помимо эндоскопического контроля также выполняется рентгенологический контроль установленного стента для оценки его позиции, степени раскрытия и проходимости (рис. 11).

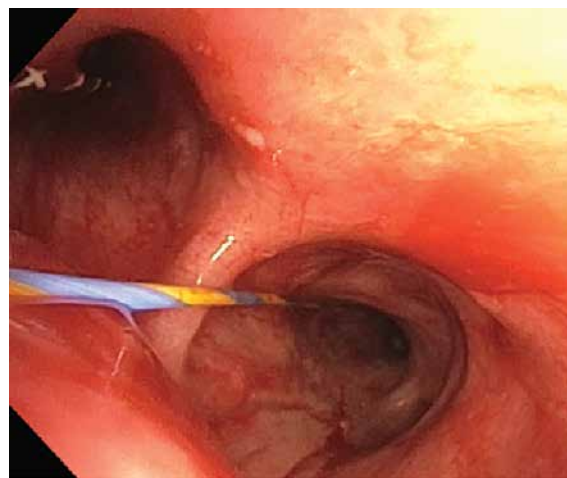


Рис. 7. Позиционирование 2 струн-проводников в правый и левый главные бронхи

Fig. 7. Positioning of two core wires in the right and left main bronchi

В данном клиническом случае основной задачей, стоящей перед анестезиологом, было обеспечение безопасного плана искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время процедуры с правильным выбором методики обеспечения проходимости верхних дыхательных путей. После индукции анестезии под контролем зрения проведена видеоларингоскопическая интубация трахеи армированной интубационной трубкой диаметром 8 мм. Затем установлен опорный ларингоскоп типа Кляйнзассера (Kleinsasser), позволяющий безопасно и полноценно проводить струйную инъекционную ИВЛ во время основного этапа процедуры установки трахеобронхиального стента. После полно-



Рис. 8. Проведение доставляющего устройства со стентом в просвет трахеи параллельно эндоскопу

Fig. 8. Passage of the delivery device with the stent into the tracheal lumen parallel to the endoscope



Рис. 9. Правая и левая бронхиальные части стента
Fig. 9. Right and left bronchial parts of the stent



Рис. 10. Проксимальная трахеальная часть стента
Fig. 10. Proximal tracheal part of the stent



Рис. 11. Рентгенограмма. Установленный саморасширяющийся Y-образный трахеальный стент, полное раскрытие
Fig. 11. X-ray image. Installed self-expandable Y-shaped tracheal stent, full opening

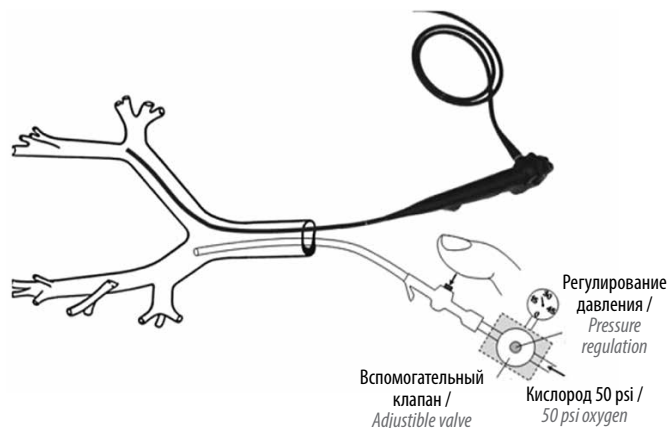


Рис. 12. Схема выполнения искусственной вентиляции легких [9]
Fig. 12. Diagram of mechanical ventilation [9]

ценной санации трахеи и главных бронхов через гибкий бронхоскоп, введенный в интубационную трубку на фоне «классической» ИВЛ в режиме “pressure control”, была проведена оценка анатомического состояния трахеи и возможности установки стента. Затем интубационная трубка была извлечена, начата инъекционная струйная ИВЛ с применением адаптера типа Сандерса. Схема проведения ИВЛ взята из руководства по торакальной анестезиологии (рис. 12) [9].

Во время процедуры проводилась инъекционная ИВЛ с частотой 30–40 вдохов в минуту. Основной

принцип данной методики заключается в том, что струя чистого кислорода под давлением захватывает за собой воздух (эффект Вентури) и обеспечивает доставку необходимого объема дыхательной смеси в легкие, несмотря на негерметичность дыхательных путей [10, 11]. Основной опасностью данной методики является баротравма легких при блокировании выдоха, но опорный ларингоскоп успешно предотвращает потенциальную возможность данного осложнения. После установки стента и контроля его раскрытия проведена бронхоскопическая реинтубация

обычной интубационной трубкой, продолжена «классическая» ИВЛ и выполнена контрольная бронхоскопия. Пациент пробужден в операционной, безопасно экстубирован после восстановления сознания, дыхания и мышечного тонуса и переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

На фоне установленного стента, в связи с ослабленным общим состоянием пациент самостоятельно не мог откашливать мокроту, кроме того, происходило регулярное затекание содержимого ротоглотки в трахеобронхиальное дерево. В связи с этим принято решение о формировании пункционно-дилатационной трахеостомы проксимальнее стента для обеспечения возможности санации трахеобронхиального дерева и профилактики аспирации содержимого ротоглотки. После проведения комплексного восстановительного лечения, разрешения пневмонии, нормализации лабораторных показателей пациенту спустя 2 нед после

стенотирования начата противоопухолевая лекарственная терапия в еженедельном режиме (паклитаксел 100 мг) + иммунотерапия пембролизумабом (внутривенно капельно 1 раз в 3 нед по 2 мг/кг веса в 100 мл раствора 0,9 % хлорида натрия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован вариант поэтапного лечения тяжелого онкологического пациента. С помощью малоинвазивных технологий последовательно была восстановлена возможность энтерального питания и обеспечен адекватный воздухообмен. В свою очередь, низкий риск осложнений при данных вмешательствах и малый период реабилитации позволили в максимально короткие сроки приступить к специфическому химиотерапевтическому лечению основного онкологического заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gompelmann D., Eberhardt R., Schuhmann M. et al. Self-expanding Y stents in the treatment of central airway stenosis: a retrospective analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2013;7(5):255–63. DOI: 10.1177/1753465813489766
2. Ernst A., Feller-Kopman D., Becker H.D., Mehta A.C. Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(12):1278–97. DOI: 10.1164/rccm.200210-1181SO
3. Dutau H., Toutblanc B., Lamb C., Seijo L. Use of the Dumon Y-stent in the management of malignant disease involving the carina: a retrospective review of 86 patients. *Chest* 2004;126(3):951–8. DOI: 10.1378/chest.126.3.951
4. Yang R.M., Han X.W., Wu G. et al. Implantation of a self-expandable metallic inverted Y-stent to treat tracheobronchial stenosis in the carinal region: initial clinical experience. *Clin Radiol* 2007;62(12):1223–8. DOI: 10.1016/j.crad.2007.06.006
5. Bondue B., Vandermoten G., Sokolow Y. et al. Usefulness of a tailored metallic Y stent for the treatment of complex post-lung transplant bronchial stenosis. *J Heart Lung Transplant* 2015;34(7):996–8. DOI: 10.1016/j.healun.2015.01.992
6. Fiorelli A., Accardo M., Galluccio G., Santini M. [Tracheobronchial amyloidosis treated by endobronchial laser resection and self-expanding Y stent (In Spanish)]. *Arch Bronconeumol* 2013;49(7):303–5. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.11.013
7. Han X.W., Wu G., Li Y.D. et al. Overcoming the delivery limitation: results of an approach to implanting an integrated self-expanding Y-shaped metallic stent in the carina. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(5):742–7. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.01.022
8. Wang F., Yu H., Zhu M.H. et al. Gastrotracheal fistula: treatment with a covered self-expanding Y-shaped metallic stent. *World J Gastroenterol* 2015;21(3):1032–5. DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.1032
9. Practical handbook of thoracic anesthesia. Ed. P.M. Hartigan. NY: Springer, New York, 2012. P. 197.
10. Hess D., Mason S., Branson R. High frequency ventilation design and equipment issues. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:577–98. DOI: 10.1016/s1078-5337(05)70007-1
11. MacIntyre N.R. High frequency jet ventilation. *Respir Care Clin N Am* 2001;7(4):599–610. DOI: 10.1016/s1078-5337(05)70008-3

Вклад авторов

И.Н. Юричев: выполнение эндоскопического стентирования, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстрационного материала статьи, написание текста статьи;
В.В. Верещак: перевод англоязычных источников литературы по теме статьи;
В.Е. Груздев: выполнение анестезиологического пособия, подготовка иллюстративного материала, редактирование и окончательное утверждение текста статьи;
М.А. Анисимов: выполнение анестезиологического пособия, подготовка иллюстративного материала;
А.А. Филатов: редактирование и окончательное утверждение текста статьи.

Authors' contributions

I.N. Iurichev: endoscopic stenting, review of publications on the topic of the article, preparation of the illustrative material of the article, article writing;
V.V. Vereshchak: translation of English-language literature sources on the topic of the article;
V.E. Gruzdev: performing anesthesia, preparation of the illustrative material of the article, editing and final approval of the article;
M.A. Anisimov: performing anesthesia, preparation of the illustrative material of the article;
A.A. Filatov: editing and final approval of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Н. Юричев / I.N. Iurichev: <https://orcid.org/0000-0002-1345-041X>

В.В. Верещак / V.V. Vereshchak: <https://orcid.org/0000-0002-6850-6919>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

М.А. Анисимов / M.A. Anisimov: <https://orcid.org/0000-0002-4484-6716>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 05.04.2023. **Принята к публикации:** 20.04.2023.

Article submitted: 05.04.2023. **Accepted for publication:** 20.04.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

ПРИМЕНЕНИЕ АГОНИСТА μ 1-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ТАФАЛГИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ю.Е. Рябухина¹, П.А. Зейналова^{1,2}, О.Л. Тимофеева¹, Ф.М. Аббасбейли¹, В.Е. Груздев¹, А.О. Ахов¹,
А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино,
1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Хронический болевой синдром, развивающийся у пациентов с онкологическими заболеваниями, значительно ухудшает качество их жизни, что делает применение эффективной комплексной анальгетической терапии актуальной задачей. В настоящее время с целью обезболивания применяют лекарственные препараты различных фармакологических групп, которые назначают последовательно в зависимости от интенсивности боли согласно визуально-аналоговой шкале. При болевом синдроме умеренной и сильной интенсивности используют опиоидные анальгетики, обладающие побочными эффектами, в ряде случаев ограничивающими их применение. Проведенные исследования показали, что новый высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов тафалгин обладает такими свойствами, как высокая биодоступность, быстрая абсорбция и биотрансформация, отсутствие кумуляции, что делает профиль безопасности этого препарата в целом благоприятным. Выраженный анальгетический эффект тафалгина наряду с удобством применения и отсутствием значимых нежелательных явлений позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов с хроническим болевым синдромом.

Ключевые слова: множественная миелома, прогрессирование, хронический болевой синдром, μ 1-опиоидные рецепторы, тафалгин, анальгетический эффект

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А., Тимофеева О.Л. и др. Применение агониста μ 1-опиоидных рецепторов тафалгина в комплексной терапии хронического болевого синдрома при прогрессировании множественной миеломы. Клиническое наблюдение. MD-Onco 2023;3(2):27–34. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

USE OF μ 1-OPIOID RECEPTOR AGONIST TAFALGIN IN INTEGRATIVE THERAPY OF CHRONIC PAIN SYNDROME. IN PROGRESSIVE MULTIPLE MYELOMA. CLINICAL OBSERVATION

Yu.E. Ryabukhina¹, P.A. Zeinalova^{1,2}, O.L. Timofeeva¹, F.M. Abbasbeyli¹, V.E. Gruzdev¹, A.O. Akhov¹, A.G. Zhukov¹,
T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region
143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St.,
Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Chronic pain syndrome developing in patients with oncological diseases significantly decreases their quality of life which makes effective integrative analgetic therapy a pressing issue. Currently, drugs of various pharmaceutical groups are used for pain management and administered subsequentially in accordance with the pain intensity visual analogue scale. For moderate and severe pain syndrome, opioid analgesics are used which have side effects limiting their use in some cases. Trials showed that new highly specific μ 1-opioid receptor agonist tafalgin is characterized by high bioavailability, fast absorption, biotransformation, absence of accumulation which makes its safety profile favorable. Pronounced analgesic effect of tafalgin, as well as ease of administration and absence of significant adverse events, allow to significantly improve the quality of life of patients with chronic pain syndrome.

Keywords: multiple myeloma, progression, chronic pain syndrome, μ 1-opioid receptor, tafalgin, analgesic effect

For citation: Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A., Timofeeva O.L. et al. Use of μ 1-opioid receptor agonist tafalgin in integrative therapy of chronic pain syndrome in progressive multiple myeloma. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):27–34. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-27-34

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – опухолевое заболевание, характеризующееся пролиферацией клональных плазматических клеток. Один из симптомов ММ – поражение костей, которое может проявляться литической деструкцией, остеопорозом, патологическими переломами и сопровождаться болевым синдромом различной интенсивности.

С позиции патофизиологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль. Ноцицептивная боль возникает при действии раздражителя на периферические болевые рецепторы (ноцицепторы), которые расположены в различных тканях, и регрессирует после прекращения действия повреждающего фактора и применения анальгетических средств. Выделяют соматическую и висцеральную ноцицептивную боль. Соматическая боль носит локальный острый характер; висцеральная – диффузная боль, при которой возникает ощущение давления без четкого указания на локализацию.

Причинами возникновения нейропатической (невропатической) боли могут быть повреждения нервной системы на любом ее уровне – поражение или нарушение функции как периферической, так и центральной нервной системы. Этот вид боли носит хронический характер [1].

Болевой синдром, развивающийся у пациентов с ММ, обусловлен, в первую очередь, резорбцией плоских костей и позвонков, возникающей вследствие повышенной пролиферации остеокластов из-за воздействия опухолевых плазматических клеток, и носит ноцицептивный характер.

Еще одной причиной болевого синдрома может являться компрессия спинного мозга и/или его корешков при эпидуральной локализации опухоли или компрессионных переломах тел позвонков (центральная нейропатическая боль). В ряде случаев развивается полинейропатия, обусловленная компрессией нервных стволов в костных каналах, воздействием моноклонального белка (амилоидная невропатия), а также токсическим действием некоторых противоопухолевых лекарственных препаратов (в частности, бортезомиба). Возникает периферическая нейропатическая боль [2–4].

Болевой синдром может быть связан с развитием вирусных инфекций, в частности с реактивацией вируса герпеса человека 3-го типа (*Varicella-zoster virus*),

что в ряде случаев наблюдается у пациентов на разных этапах течения ММ и проявляется как острой болью, так и постгерпетической невралгией [5].

Не менее важными являются ятрогенные боли, в частности связанные с остеонекрозом челюсти и изъязвлениями слизистой оболочки языка, индуцированными введением бисфосфонатов, составляющих неотъемлемую часть лекарственного лечения пациентов с ММ [6].

Многообразие причин возникновения болей у пациентов с ММ, их влияние на качество жизни, повседневную активность, психоэмоциональную и социальную сферы обуславливают необходимость поиска такого алгоритма назначения анальгетических средств, который мог бы обеспечивать полный контроль за болевым синдромом.

В настоящее время с целью обезболивания у онкологических пациентов применяются лекарственные препараты различных фармакологических групп: ненаркотические анальгетики центрального действия (анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (индометацин, диклофенак, ибупрофен, ацетилсалициловая кислота, целекоксиб и др.), опиоидные анальгетики (ОА), адъюванты (антиконвульсанты, антидепрессанты, спазмолитики, глюкокортикостероиды). Используют также регионарные методы обезболивания (проводниковые блокады, эпидуральную анестезию и др.).

В соответствии с трехступенчатой «лестницей обезболивания», учитывая интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), анальгетики назначают последовательно – от ненаркотических и НПВС до «слабых» и «сильных» опиоидов (рис. 1) [7].

Исследований, направленных на применение всего спектра анальгетических средств для купирования болевого синдрома у пациентов с ММ, по имеющимся данным литературы, немного. В связи с этим используются подходы, разработанные для больных с онкологическими заболеваниями негемопоэтической природы, с учетом особенностей состояния конкретного пациента, наличия сопутствующей патологии органов и систем. Если ноцицептивную боль можно контролировать применением ОА, НПВС и ненаркотических анальгетиков, то лечение нейропатического болевого синдрома может представлять значительные трудности из-за ограниченного опыта применения у пациентов с ММ [8].

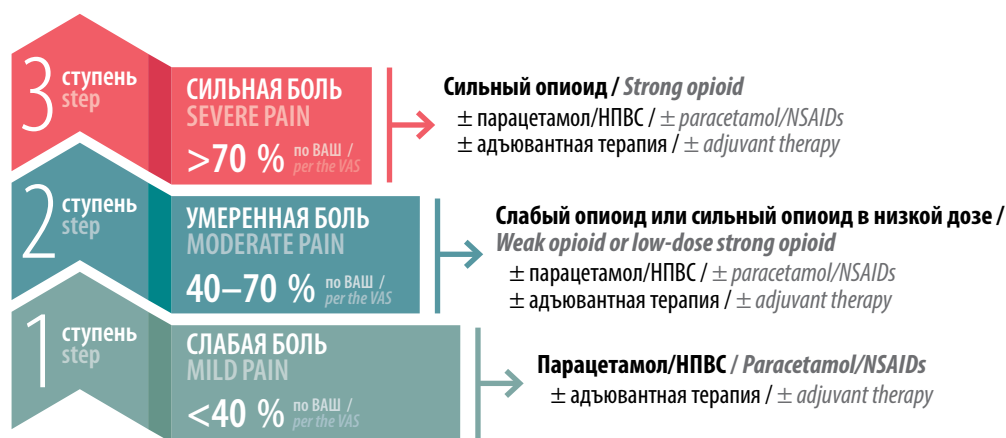


Рис. 1. «Лестница обезболивания» хронической онкологической боли у взрослых, разработанная Всемирной организацией здравоохранения (1986, 1996, 2018), с учетом рекомендаций EAPC (2012) и ESMO (2018) [7]. ВАШ – визуально-аналоговая шкала; НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

Fig. 1. Analgesic ladder of chronic cancer pain in adults developed by the World Health Organization (1986, 1996, 2018) in accordance with EAPC (2012) and ESMO (2018) guidelines [7]. VAS – visual-analog scale; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Препаратами выбора в лечении умеренного и интенсивного болевого синдрома являются ОА, фармакологические эффекты которых обусловлены сложным механизмом взаимодействия с 3 видами опиоидных рецепторов (μ (мю), δ (дельта), κ (каппа)). Известно, что опиоидные рецепторы находятся на периферии, в пресинаптических и постсинаптических участках дорсального рога спинного мозга, а также в стволе головного мозга, таламусе и коре головного мозга. При воздействии ОА на опиоидные рецепторы активируется эндогенная антиноцицептивная система и нарушается межнейронная передача болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы.

Понимание особенностей фармакодинамики и фармакокинетики ОА, их переносимость и безопасность являются важными аспектами их правильного применения.

Трамадол (трамал), относящийся к группе анальгетиков со смешанным механизмом действия (опиоидным + неопиоидным), оказывает обезболивающий эффект посредством уменьшения нейронального захвата серотонина и норадреналина, вследствие чего наблюдается усиление спинальных тормозных влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов. Благодаря слабому аффинитету к опиоидным рецепторам частота развития побочных эффектов у этого анальгетика ниже, чем у других опиоидов, и поэтому он может применяться в тех случаях, когда противопоказан прием НПВС или сильных ОА [9].

Сильные ОА (морфин, фентанил, промедол, оксикодон), активируя μ 1- и μ 2-рецепторы, наряду с купированием интенсивного болевого синдрома могут

вызывать целый ряд нежелательных явлений, таких как лекарственная зависимость, нарушение работы желудочно-кишечного тракта, угнетение дыхательной функции, когнитивные нарушения и др.

Кроме того, при назначении ОА необходимо учитывать их фармакокинетические особенности. В частности, в метаболизме оксикодона и фентанила принимает участие один из ферментов цитохрома P450 – CYP3A4, в связи с чем нельзя полностью исключить их влияние на метаболизм применяемых противоопухолевых лекарственных агентов, которые метаболизируются в печени путем микросомального окисления с участием тех же ферментов цитохрома P450 (CYP3A4, CYP2D6 и др.). Такое фармакологическое взаимодействие может приводить к повышению биодоступности противоопухолевых препаратов, снижению их эффективности наряду с увеличением токсического влияния [10].

Понимание необходимости разработки нового высокоэффективного и безопасного анальгетического средства, не вызывающего нежелательных явлений, свойственных ОА, привело к появлению препарата для подкожного введения – тафалгина.

Тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид) – высокоспецифичный агонист μ 1-опиоидных рецепторов, который практически не связывается с другими опиоидными рецепторами. В ходе доклинических исследований были показаны высокая биодоступность этого препарата, быстрая абсорбция, биотрансформация, отсутствие кумуляции, что делает профиль безопасности этого препарата в целом благоприятным [11].

Механизм действия тафалгина обусловлен ингибирующим влиянием G-белкового комплекса, обра-

зующегося за счет связывания действующего вещества с $\mu 1$ -рецепторами, на высвобождение клеткой нейротрансмиттеров, вследствие чего снижается проведение болевого сигнала в ноцицепторах. Препарат активирует антиноцицептивную систему, нарушается межнейронная передача болевых импульсов на разных уровнях центральной нервной системы. Воздействуя на высшие отделы головного мозга, тафалгин изменяет интенсивность восприятия боли [12].

Можно предположить, что благодаря своему механизму действия тафалгин будет демонстрировать эффективность в купировании болевого синдрома как ноцицептивного, так и нейропатического характера у пациентов с ММ.

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 64 лет с хроническим болевым синдромом на фоне прогрессирования ММ. Применение тафалгина в дозе 4 мг 3 раза в сутки подкожно в комбинации с другими средствами способствовало достижению выраженного анальгетического эффекта и полного контроля над болью.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 64 лет, обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в декабре 2022 г. с жалобами на интенсивные боли в пояснично-крестцовой области и нижних конечностях, преимущественно в ночное время, нарушение ночного сна.

Из анамнеза известно, что впервые болевой синдром в области спины стал беспокоить пациентку в 2019 г. При обследовании диагностированы множественные очаги литической деструкции в костях, патологический перелом 5-го поясничного позвонка (L_5) с внекостным компонентом. При иммунохимическом исследовании в сыворотке крови обнаружена секреция патологического иммуноглобулина А (pIgA) λ -типа в количестве 37 г/л. Пациентке были выполнены стер-

нальная пункция и трепанобиопсия из подвздошной кости. В миелограмме выявлено 60 % плазматических клеток, которые при последующем иммунофенотипировании оказались aberrантны по экспрессии CD45, CD19 и CD56. При гистологическом исследовании трепанобиоптата костного мозга (рис. 2) обнаружен диффузный пролиферат из округлых плазмоцитоидных клеток со слабо или умеренно полиморфными ядрами, умеренно развитой цитоплазмой и наличием четко очерченных нуклеол. Выявлены немногочисленные митозы. При последующем иммуногистохимическом исследовании (рис. 3) отмечены положительные реакции с плазмочелочными маркерами CD138 и MUM1, очаговая коэкспрессия CD79a и отрицательная реакция с PAX5. В опухолевых клетках выявлена рестрикция λ -цепи иммуноглобулинов.

На основании результатов проведенного комплексного обследования был установлен диагноз: ММ с секрецией pIgA λ -типа, с распространенным остеодеструктивным процессом, патологическим переломом L_5 -позвонка с внекостным компонентом, IIIA стадия по Durie–Salmon.

Больной выполнена вертебропластика L_5 -позвонка с последующим началом противоопухолевой лекарственной терапии ингибитором протеасомы бортезомибом в комбинации с циклофосфамидом и дексаметазоном (режим CyBorD). В связи с недостаточным противоопухолевым эффектом после 4 циклов по данной программе и развитием токсической полинейропатии III степени проведена смена лекарственного режима на Rd (леналидомид, дексаметазон). В январе 2021 г. больная стала предъявлять жалобы на ухудшение зрения и появление опухолевых образований в мягких тканях волосистой части головы и височных областей. На основании результатов проведенного гистологического исследования биоптата одного из этих образований, с учетом данных инструмен-

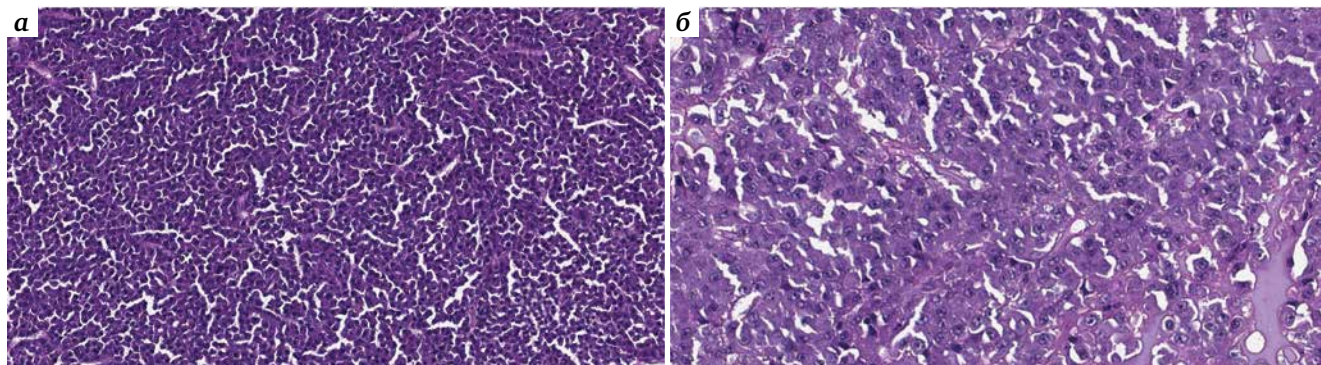


Рис. 2. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – опухоль из округлых клеток, формирующих расслаивающиеся рыхлые комплексы ($\times 200$); б – клетки плазмоцитоидного вида с широкой цитоплазмой и ядрами с хорошо различимыми нуклеолами ($\times 400$)

Fig. 2. Histological examination (staining with hematoxylin and eosin): а – tumor consisting of rounded cells forming separating loose complexes ($\times 200$); б – cell of plasmacytoid type with wide cytoplasm and visible nucleoli ($\times 400$)

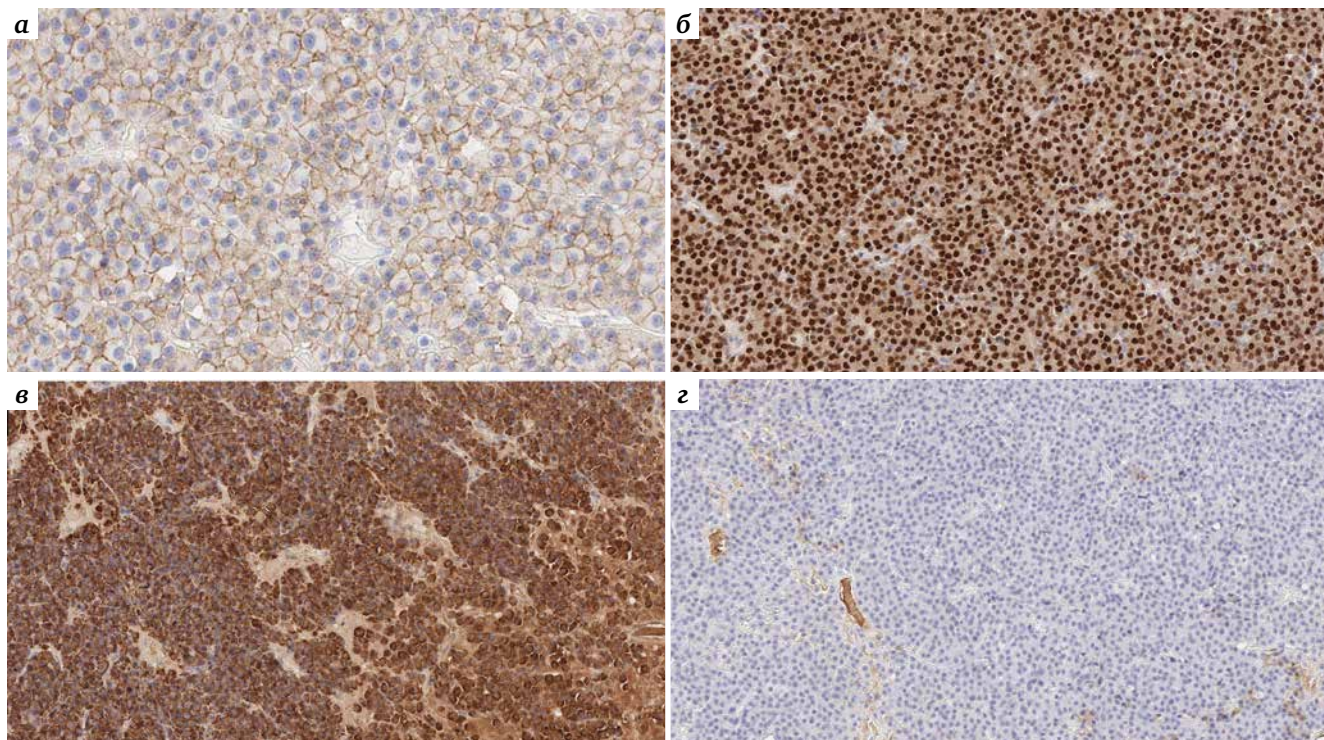


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование: а – бледное мембранное окрашивание CD138 ($\times 400$); б – выраженная диффузная ядерная экспрессия MUM1 ($\times 200$); в – рестрикция λ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$); з – отсутствие экспрессии κ -цепи иммуноглобулинов ($\times 200$)

Fig. 3. Immunohistochemical examination: а – pale membrane CD138 staining ($\times 400$); б – pronounced diffuse nuclear MUM1 expression ($\times 200$); в – restriction of immunoglobulin lambda chain ($\times 200$); з – absence of immunoglobulin kappa chain expression ($\times 200$)

тальных методов обследования диагностировано прогрессирование ММ, в связи с чем в дальнейшем пациентка сначала получала терапию в режиме DaraRd (даратумумаб, леналидомид, дексаметазон), а затем по программе EloPotD (элотузумаб, помалидомид, дексаметазон).

При настоящем обращении в Клинический госпиталь «Лапино» в связи с появлением и нарастанием болевого синдрома в пояснично-крестцовой области на фоне проводимой противоопухолевой лекарственной терапии была выполнена магнитно-резонансная томография пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 4): выявлено объемное образование левой половины костей таза с распространением в полость таза, на большую поясничную мышцу и паравerteбральные мышцы слева, размерами 161 $\times$ 158 мм.

Пациентка консультирована неврологом. Неврологический статус: сознание не нарушено; черепно-мозговая иннервация не изменена; координаторных нарушений не выявлено; объем активных движений в поясничном отделе позвоночника ограничен из-за болезненности; поясничный лордоз уплощен; умеренно выраженный дефанс в поясничной области; болезненность при пальпации паравerteбральных точек поясничных позвонков; при осевой нагрузке на позвоночник

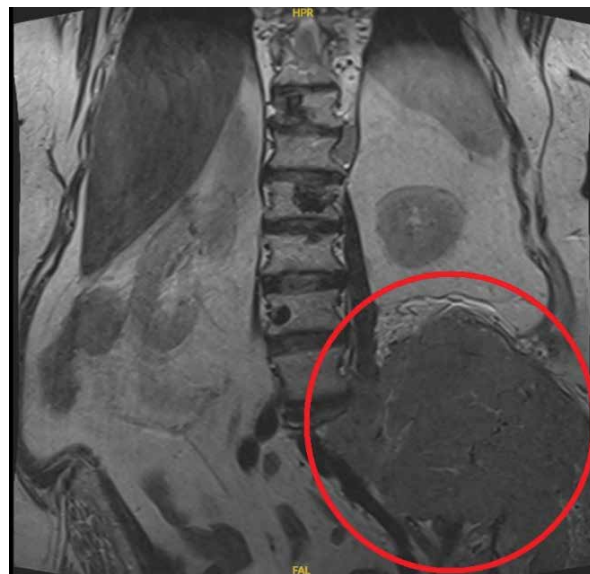


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма пояснично-крестцового отдела позвоночника (фронтальная плоскость). Отмечено новообразование, исходящее из левой подвздошной кости, компримирующее седалищный нерв

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the lumbosacral spine (frontal projection). A tumor is extending from the left iliac bone compressing the sciatic nerve

отмечается болезненность в поясничном отделе; сухожильные рефлексы с нижних конечностей: коленные – низкие, $S < D$, ахилловы не вызываются; чувствительных расстройств не выявлено; симптом Ласега – положительный слева с угла 30° , справа – отрицательный; патологических рефлексов и менингеальных знаков нет. Установлен диагноз: корешковый синдром L_5-S_1 слева; хронический полифакторный болевой синдром.

Степень интенсивности боли по ВАШ составляла от 70 % в дневные часы (7 баллов) до 80–90 % в ночное время (8 баллов) – умеренный и сильный болевой синдром соответственно.

С целью купирования болевого синдрома был применен ступенчатый подбор анальгетиков. Терапия была начата с использованием следующей комбинации препаратов: НПВС – ингибитор циклооксигиназы 2 (целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки внутрь), противоэпилептическое средство (габапентин 300 мг 3 раза в сутки внутрь), антидепрессант (миртазапин 15 мг/сут внутрь на ночь) и агонист $\mu 1$ -опиоидных рецепторов (тафалгин 4 мг/сут подкожно).

Пациентка отметила снижение интенсивности болевого синдрома до 1–2 баллов по ВАШ с возобновлением до 7 баллов через сутки от начала лечения. В связи с этим доза тафалгина была увеличена до 4 мг 2 раза в сутки и до 4 мг 3 раза в сутки на 3-й день от начала анальгетической терапии. На фоне проводимого лечения болевой синдром значительно уменьшился (по ВАШ – 1–2 балла), и терапия была продолжена. Эпизодов прорывной боли зафиксировано не было. Больная отмечала удовлетворительную переносимость лечения, отсутствовала значимая гематологическая и негематологическая токсичность. В первые 3 сут терапии развились такие нежелательные явления, как головокружение и тошнота I степени, которые впоследствии были самостоятельно купированы и не явились основанием для коррекции противоболевого лечения.

Пациентка была выписана с рекомендациями продолжить анальгетическую терапию в подобранной индивидуальной комбинации (тафалгин 4 мг 3 раза в сутки подкожно, габапентин 300 мг 3 раза в сутки внутрь, миртазапин 15 мг/сут внутрь на ночь) и выполнить комплексное обследование с целью оценки распространенности основного заболевания, на основании результатов которого будет принято решение о выборе программы дальнейшего противоопухолевого лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический болевой синдром, развивающийся у пациентов с онкологическими заболеваниями, значительно ухудшает качество жизни и в ряде случаев требует назначения ОА, обладающих большим числом побочных эффектов, ограничивающих их применение. Вместе с тем использование пероральных лекарственных форм ОА затруднено у пациентов с дис-

фагией, рвотой, а также после оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта в силу снижения биодоступности. Использование трансдермальных терапевтических систем (например, с фентанилом) ограничено у пациентов с кахексией, при аллергических реакциях или при фебрильной лихорадке (когда может изменяться фармакокинетика препарата).

Данные обстоятельства наряду с более глубоким пониманием структуры опиоидных рецепторов и механизма взаимодействия с ними лекарственных препаратов привели к появлению нового средства из класса анальгетиков – тафалгина.

Клинические исследования I и II фаз показали высокую анальгетическую эффективность и более благоприятный профиль безопасности тафалгина по сравнению с морфином. Наблюдаемые при терапии тафалгином побочные эффекты, такие как астения, сухость во рту, гипестезия, запоры и тошнота, имели легкую степень тяжести. Многократное подкожное введение тафалгина сопровождалось сопоставимой эффективностью с морфином (раствором для инъекций).

Стоит отметить, что в эти исследования были включены пациенты, у которых болевой синдром уже был купирован применением ОА, и дальнейшее подкожное введение тафалгина позволило сохранить адекватный контроль над болью. На фоне терапии тафалгином не было отмечено эпизодов прорывных болей [11].

В другом (открытом сравнительном рандомизированном многоцентровом) исследовании III фазы изучали эффективность и безопасность тафалгина в сравнении с пероральным морфином у 179 пациентов с онкологическими заболеваниями и хроническим болевым синдромом. Установлено, что тафалгин оказывает выраженное анальгетическое действие, сопоставимое с влиянием пероральной лекарственной формы морфина. Частота сохранения ответа на проводимую терапию, а также доля пациентов, которым потребовалось увеличение дозы обезболивающего препарата или отмечался хотя бы один эпизод прорывной боли, в обеих группах больных статистически значимо не различались.

В группе пациентов, которым вводился тафалгин, частота развития нежелательных явлений была меньше по сравнению с больными, получавшими пероральный морфин, – 36,69 и 72,88 % соответственно [13].

Результаты проведенных исследований позволили зарегистрировать препарат, внеся его в группу «прочих анальгетиков и антипиретиков», и разрешить к применению в клинической практике.

Доза препарата подбирается индивидуально. Рекомендуемая начальная разовая доза препарата «Тафалгин» составляет 4 мг/сут подкожно, а рекомендуемый диапазон разовых доз – от 2 до 7 мг. Оптимальным режимом дозирования является введение препарата «Тафалгин» по 4 мг 2–3 раза в сутки подкожно.

В представленном нами наблюдении тафалгин применялся для купирования хронического болевого синдрома в комбинации с другими средствами (НПВС, адъюванты) согласно принципу ступенчатого обезболивания у пациентки с прогрессированием ММ, а не использовался для поддержания уже достигнутого обезболивающего эффекта. Доза тафалгина 4 мг 3 раза в сутки подкожно способствовала достижению выраженной анальгезии и дальнейшему полному контролю над болью. Развития прорывных болей зафиксировано не было. Отмечена хорошая переносимость лечения и отсутствие значимых нежелательных явлений, что полностью согласуется с результатами проведенных ранее исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выраженный анальгетический эффект тафалгина в купировании хронического болевого синдрома у пациентов с онкологическими заболеваниями наряду с благоприятным профилем токсичности может способствовать улучшению качества жизни больных на всех этапах противоопухолевой терапии. Быстрота достижения и пролонгированный терапевтический эффект, а также низкий риск лекарственного взаимодействия могут способствовать изучению данного препарата в терапии прорывной боли. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической эффективности и безопасности применения тафалгина у пациентов с ММ и другими гемобластомами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данилов А.А. Нейропатическая боль. Клиническая геронтология 2007;2:27–36.
Danilov A.A. Neuropathic pain. Klinicheskaya gerontologiya = Clinical gerontology 2007;2:27–36. (In Russ.).
2. Стам А.П., Григорьева В.Н. Клинические особенности болевого синдрома у пациентов с множественной миеломой. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2016;116(10):11–5.
DOI: 10.17116/jnevro201611610111-15
Stamo A.P., Grigoryeva V.N. Clinical characteristics of pain syndrome in patients with multiple myeloma. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry 2016;116(10):11–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201611610111-15
3. Vital A. Paraproteinemic neuropathies. Brain Pathol 2001;11(4):399–407.
DOI: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00407.x
4. Sobol U., Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. Handb Clin Neurol 2014;120:1083–99. DOI: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00073-5
5. Niscola P., Perrotti A.P., del Poeta G. et al. Case reports: zoster pain in haematological malignancies: effective pain relief with oxycodone in patients unresponsive to other analgesic measures. Herpes 2007;14(2):45–7.
6. Boonyapakorn T., Schirmer I., Reichart P.A. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol 2008;44(9):857–69. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.012
7. Когония Л.М., Новиков Г.А., Орлова Р.В. и др. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2022;12(3s2):182–202.
DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202
Kogonia L.M., Novikov G.A., Orlova R.V. et al. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in adult cancer patients. Zlo-kachestvenniye opukholi. Prakticheskiye rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. Practical recommendations of RUSSCO 2022;12(3s2): 182–202. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-182-202
8. Niscola P., Scaramucci L., Romani C. et al. Pain management in multiple myeloma. Expert Rev Anticancer Ther 2010;10(3):415–25.
DOI: 10.1586/era.10.5
9. Grond S., Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43(13):879–923.
DOI: 10.2165/00003088-200443130-00004
10. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: an update. Cancers (Basel) 2019;11(12):2037.
DOI: 10.3390/cancers11122037
11. Косоруков В.С., Абузарова Г.Р., Захарочкина Е.Р. и др. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз. Опухоли головы и шеи 2022;12(2):89–107.
DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-2-89-107
Kosorukov V.S., Abuzarova G.R., Zakharochkina E.R. et al. Tafalgin is a Russian innovative tetrapeptide pharmaceutical for subcutaneous injection: review of the results of phase I and II clinical trials. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2022;12(2):89–107. (In Russ.). DOI: 10.1765/222-1468-2022-12-2-89-107
12. Абузарова Г.Р., Сарманаева Р.Р., Алексеева Г.С., Бражникова Ю.В. Клинический случай применения нового селективного $\mu 1$ -опиоидного анальгетика Тафалгин при лечении хронической боли онкологического генеза. Современная онкология 2022;24(3):313–8.
DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
Abuzarova G.R., Sarmanayeva R.R., Alekseeva G.S., Brazhnicova Y.V. A clinical case of the use of a new selective $\mu 1$ -opioid analgesic Tafalgin in the treatment of chronic cancer pain. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2022;24(3):313–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201913
13. Абузарова Г.Р., Косоруков В.С., Гамзелева О.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2022;11(5):38–48.
DOI: 10.17116/onkolog20221105138
Abuzarova G.R., Kosorukov V.S., Gamzeleva O.Yu. et al. The efficacy and safety of Tafalgin in patients with cancer pain. Results of an open-label comparative multicenter randomized clinical trial. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology 2022;11(5):38–48. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20221105138

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли, А.О. Ахов: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение за пациенткой;

В.Е. Груздев: выполнение диагностических процедур, экспертная оценка данных, назначение терапии и наблюдение за пациенткой;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, analysis of publications on the topic of the article, article writing;

P.A. Zeynalova: research design development, scientific editing of the article, scientific consulting;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli, A.O. Akhov: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, observing the patient;

V.E. Gruzdev: performing diagnostic procedures, expert evaluation of data, prescribing therapy and patient observation;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

В.Е. Груздев / V.E. Gruzdev: <https://orcid.org/0000-0002-9454-0002>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.04.2023. **Принята к публикации:** 19.04.2023.

Article submitted: 03.04.2023. **Accepted for publication:** 19.04.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-35-39

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С МНОГОСОСУДИСТЫМ КРИТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И АНЕВРИЗМОЙ БРЮШНОЙ АОРТЫ В СОЧЕТАНИИ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМ НОВООБРАЗОВАНИЕМ ГОРТАНИ

Т.И. Копалиани¹, А.А. Ахобеков^{1,2}, З.М. Чеишвили^{1,3}, А.М. Григорьян^{1,3}, Б.Г. Пхешхова^{1,4},
А.М. Мудунов^{1,2}

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; Россия, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Бэла Газраиловна Пхешхова belapkheshkhova@mail.ru

Сочетание онкологической и кардиологической патологии является сложной клинической задачей и требует участия в лечении пациента мультидисциплинарной команды врачей. В данной статье представлен опыт успешного лечения пациента с серьезной сочетанной патологией.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак гортани, многососудистое поражение коронарных артерий, инфаркт миокарда, аневризма брюшной аорты, мультифокальный атеросклероз, сочетанная патология, злокачественное новообразование

Для цитирования: Копалиани Т.И., Ахобеков А.А., Чеишвили З.М. и др. Клинический случай хирургического лечения пациента с многососудистым критическим поражением коронарных артерий и аневризмой брюшной аорты в сочетании со злокачественным новообразованием гортани. MD-Onco 2023;3(2):35–9. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-35-39

CLINICAL CASE OF SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM IN COMBINATION WITH MALIGNANT TUMOR OF THE LARYNX

T.I. Kopaliani¹, A.A. Akhobekov^{1,2}, Z.M. Cheishvili^{1,3}, A.M. Grigoryan^{1,3}, B.G. Pkheshkhova^{1,4}, A.M. Mudunov^{1,2}

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Ministry of Health of Russia; 135 Rublevskoye Shosse, Moscow 121552, Russia;

⁴Peoples’ Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Bela Gazrailovna Pkheshkhova belapkheshkhova@mail.ru

Combination of oncological and cardiological pathologies is a complex clinical problem requiring a multidisciplinary team of doctors for treatment of a patient. This article presents a case of successful treatment of a patient with serious concomitant pathologies.

Keywords: laryngeal squamous cell carcinoma, multivessel coronary artery disease, myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm, multifocal atherosclerosis, concomitant pathology, malignant tumor

For citation: Kopaliani T.I., Akhobekov A.A., Cheishvili Z.M. et al. Clinical case of surgical treatment of a patient with multivessel coronary artery disease and abdominal aortic aneurysm in combination with malignant tumor of the larynx. MD-Onco 2023;3(2):35–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-35-39

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания – две ведущие причины смерти во всем мире. Среди сердечно-сосудистых заболеваний одними из лидеров по смертности и инвалидизации населения являются ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, аневризма аорты, основной причиной которых является атеросклероз. Атеросклероз – системное заболевание, поэтому в значительной части случаев поражение не ограничивается одним сосудистым бассейном [1].

Поражение нескольких сосудистых бассейнов обозначают термином «мультифокальный атеросклероз». Ишемическая болезнь сердца характеризуется атеросклеротическим поражением коронарных артерий, а аневризма аорты является необратимым патологическим состоянием, которое развивается из-за локального расширения ослабленных стенок аорты, пораженных атеросклеротическим процессом. Наиболее часто аневризмы локализуются в следующих анатомических областях: брюшная часть аорты (37 % случаев), восходящий отдел аорты (23 %), дуга аорты (19 %), нисходящий отдел аорты (19 %). При отсутствии лечения аневризма может стать причиной расслоения стенок аорты и вызвать внезапную смерть пациента. Общепринятыми методами лечения аневризмы являются хирургическое вмешательство открытым доступом или эндоваскулярная имплантация стент-графта.

На 2-м месте в структуре смертности находятся злокачественные новообразования [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, опухоли головы и шеи занимают 7-е место в общей структуре онкологической заболеваемости [3]. Рак гортани является одной из самых распространенных злокачественных опухолей органов головы и шеи. В России в 2021 г. впервые выявлено 6189 новых случаев рака гортани. При этом около 60 % пациентов обращаются к врачу на III–IV стадиях заболевания, 21,4 % – на II стадии и лишь 15,9 % – на I стадии заболевания [4]. Согласно статистическим данным, заболеваемость раком гортани в Российской Федерации за последние десятилетия увеличилась более чем на 20 % [5]. Показатели выживаемости у данной когорты пациентов зависят, прежде всего, от распространенности опухолевого процесса. Так, при выявлении заболевания на I стадии уровень общей 5-летней выживаемости составляет 83 %, тогда как при местно-распространенных формах (III–IV) заболевания этот показатель снижается более чем в 2 раза (33–48 %) [6].

Ввиду общих факторов риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний очень часто встречается их сочетание. Больные с сочетанной патологией относятся к крайне сложной и интересной категории. Интерес представляют этапность лечения,

выбор метода лечения. Лечение онкологического заболевания при сопутствующей тяжелой кардиальной патологии может осложниться в послеоперационном периоде в связи с сердечно-сосудистыми осложнениями: инфарктом миокарда, инсультом, отеком легких, декомпенсацией сердечной недостаточности. С другой стороны, лечение кардиальной патологии может привести к задержке лечения рака, что может служить причиной его прогрессирования. В связи с этим лечение пациентов с сочетанной патологией требует обсуждения в мультидисциплинарной команде и унифицированного подхода.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ф., 65 лет, в августе 2021 г. обратился к онкологу с жалобами на осиплость. При фиброларингоскопии выявлено образование правой голосовой складки, выполнена биопсия (рис. 1). По данным гистологического исследования – плоскоклеточный рак. По результатам дообследования регионарных и отдаленных метастазов не выявлено.

В рамках подготовки к оперативному вмешательству по поводу рака гортани пациенту было проведено комплексное обследование. По результатам ультразвукового исследования и компьютерной томографии органов брюшной полости с контрастированием была выявлена тромбированная аневризма инфраренального отдела аорты размерами до 49 × 32 мм, протяженностью 70 мм с распространением на правую общую подвздошную артерию, без признаков расслоения.

Случай обсужден на междисциплинарном консилиуме с участием кардиолога, онколога и эндоваскулярного хирурга. С учетом отсутствия клинических проявлений аневризмы инфраренального отдела аорты, имеющих данные анамнеза, лабораторных



Рис. 1. Фиброларингоскопия. Опухоль правой голосовой складки

Fig. 1. Fiberoptic laryngoscopy. Tumor of the right vocal cord

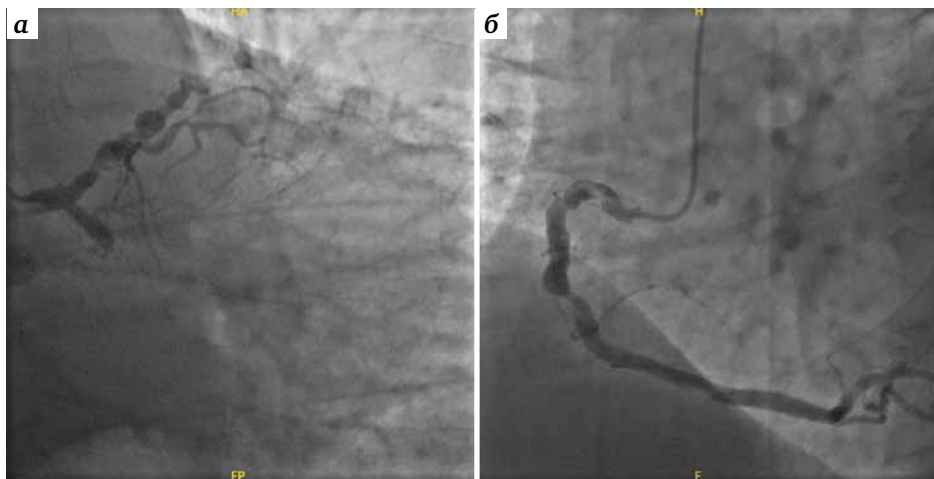


Рис. 2. Коронарография. Тяжелое трехсосудистое поражение коронарных артерий: а – левая коронарная артерия; б – правая коронарная артерия

Fig. 2. Coronarography. Severe three-vessel coronary artery disease: a – left coronary artery; б – right coronary artery

и инструментальных методов исследования установлено, что ведущей патологией является рак гортани.

В августе 2021 г. на 1-м этапе проведено радикальное хирургическое лечение по поводу опухоли гортани в объеме микроэндоларингеальной лазерной резекции гортани.

Далее принято решение о динамическом наблюдении.

В августе 2022 г. по данным контрольной компьютерной томографии органов брюшной полости отмечено увеличение размеров аневризмы до 50×46 мм, контрастирующийся просвет – от 32×20 до 29×20 мм, толщина пристеночных тромбов – до 18 мм.

В рамках подготовки к операции пациенту была выполнена коронарография, по данным которой было выявлено тяжелое трехсосудистое поражение коронарных артерий (рис. 2).

Проведен консилиум и принято решение о выполнении на 1-м этапе эндопротезирования инфраренального отдела аорты и на 2-м этапе – аортокоронарного шунтирования (АКШ).

В августе 2022 г. проведена операция: эндопротезирование инфраренального отдела аорты стент-графтом Endurant II длиной 118 мм и шириной 32 мм (рис. 3).

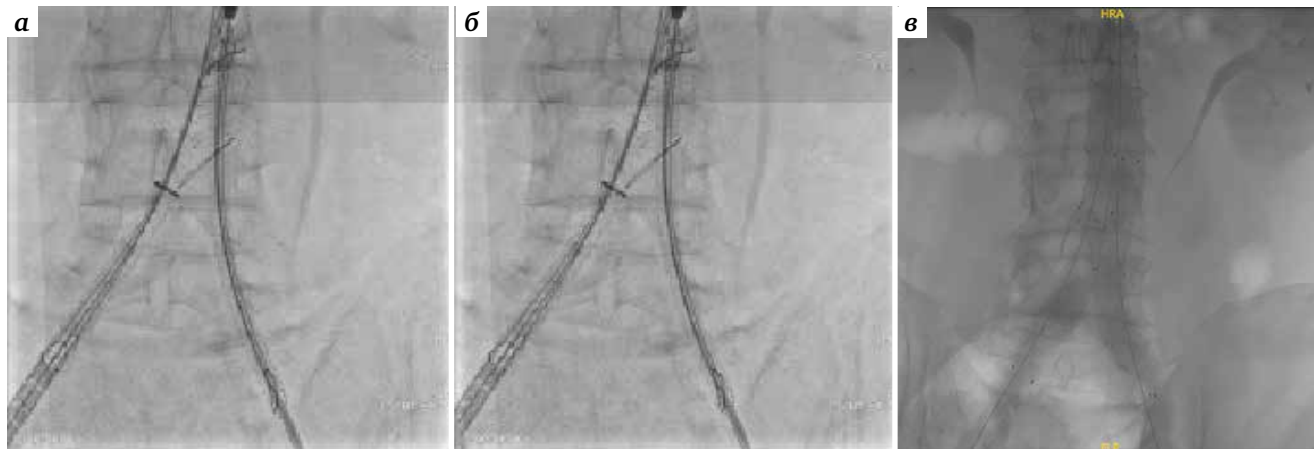


Рис. 3. Эндопротезирование инфраренального отдела аорты: а, б – доставка стент-графта в основной ствол; в – установка стент-графта

Fig. 3. Endoprosthesis of the infrarenal aorta: а, б – delivery of a stent graft into the main trunk; в – installation of the stent graft

Результаты инструментально-лабораторного обследования пациента в рамках подготовки к АКШ (август 2022 г.):

- электрокардиография: достоверных данных, указывающих на ишемические изменения, нет;
- эхокардиография: фракция выброса сохранна; соотношение полостей сердца и их размеры не изменены; четких данных, указывающих на нарушение локальной сократимости левого желудочка, не выявлено;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимый стенозирующий атеросклероз внечерепных отделов брахиоцефальных артерий;
- ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей: патологии не выявлено;
- ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей: гемодинамически незначимый стенозирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.

Обе операции – эндопротезирование инфраренального отдела аорты и маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой ветви, АКШ ветви

тупого края, правой коронарной артерии в условиях искусственного кровообращения – были выполнены без осложнений.

В настоящее время пациент продолжает плановое наблюдение у онколога и кардиолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует необходимость ранней диагностики злокачественных новообразований и комплексного предоперационного обследования пациента. Важно отметить, что наличие мультидисциплинарной команды, а также персонифицированный подход к каждому конкретному клиническому случаю определяют успешность и своевременность проведенного лечения.

Благодаря наблюдению пациента кардиологом и эндоваскулярным хирургом в период подготовки к операции по поводу основного заболевания была вовремя выявлена сердечно-сосудистая патология в виде критического многососудистого поражения коронарных артерий и аневризмы брюшной аорты и проведено поэтапное хирургическое лечение, что позволило избежать возможных жизнеугрожающих осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Aboyans V., Ricco J.-B., Bartelink M.E.L. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 2018;39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095
2. Заболеваемость и смертность от рака в мире. Российский онкологический портал oncoforum.ru. Режим доступа: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistikaraka/zabolevaemost-i-smernost-ot-raka-v-mire.html> (дата обращения: 19.06.2022). Morbidity and mortality from cancer in the world. Russian Cancer Portal Oncoforum.ru. Access mode: <http://www.oncoforum.ru/o-rake/statistikaraka/zabolevaemost-i-smernost-ot-raka-v-mire.html> (date of access: June 19, 2022).
3. WHO. Global status report on noncommunicable diseases. 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Date of access: 11.09.22.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. С. 235–236. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2020. P. 235–236. (In Russ.).
5. Steuer C.E., El-Deiry M., Parks J.R. et al. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin 2017;67(1):31–50. DOI: 10.3322/caac.21386
6. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016. Eds.: Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/.

Вклад авторов

Т.И. Копалиани: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, написание текста статьи;

А.А. Ахобеков: общее руководство, определение концепции, научное редактирование, научное консультирование;

З.М. Чеишвили, А.М. Григорян: определение тактики, непосредственное участие в лечении пациента;

Б.Г. Пхешхова: анализ публикаций по теме статьи, непосредственное участие в лечении пациента, редактирование текста статьи;

А.М. Мудунов: определение концепции, научное редактирование, научное консультирование.

Authors' contributions

T.I. Kopaliani: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of the patient, article writing;

A.A. Akhobekov: general guidance, concept definition, scientific editing, scientific consulting;

Z.M. Cheishvili, A.M. Grigoryan: definition of tactics, direct participation in the treatment of the patient;

B.G. Pkheshkhova: analysis of publications on the topic of the article, direct participation in the treatment of the patient, editing of the article;

A.M. Mudunov: definition of the concept, scientific editing, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.И. Копалиани / T.I. Kopaliani: <https://orcid.org/0009-0009-8543-6017>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

З.М. Чеишвили / Z.M. Cheishvili: <https://orcid.org/0000-0001-7791-6875>

А.М. Григорьян / A.M. Grigoryan: <https://orcid.org/0000-0001-9226-0130>

Б.Г. Пхешхова / B.G. Pkheshkhova: <https://orcid.org/0000-0003-1448-1733>

А.М. Мудунов / A.M. Mudunov: <https://orcid.org/0000-0002-0918-3857>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-40-46

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Зейналова^{1,2}, Г.Ф. Аллахвердиева¹, Ю.Е. Рябухина¹, Ф.М. Аббасбейли¹, А.Ф. Бацев¹, О.Л. Тимофеева¹, А.Г. Жуков¹, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

При длительном течении аутоиммунных процессов (наиболее часто у пациентов с болезнью Шегрена (БШ)) могут развиваться лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ). Риск возникновения лимфомы маргинальной зоны, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфомы), с вовлечением околоушных слюнных желез по сравнению с другими иммуноморфологическими вариантами повышен в 1000 раз. По данным ряда исследований, основными факторами, предрасполагающими к развитию ЛПЗ у пациентов с БШ, явились длительно наблюдаемое увеличение околоушных слюнных желез, генерализованная лимфаденопатия, криоглобулинемическая пурпура. Применение комплексного подхода к диагностике ЛПЗ у пациентов с БШ, выделение группы высокого риска по развитию этого злокачественного новообразования способствуют его раннему обнаружению.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с длительным течением БШ, которая была выявлена наряду с MALT-лимфомой путем применения комплексного подхода к диагностике обоих заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, MALT-лимфома, комплексный подход к диагностике

Для цитирования: Зейналова П.А., Аллахвердиева Г.Ф., Рябухина Ю.Е. и др. Комплексный подход к диагностике лимфопролиферативного заболевания при длительном течении болезни Шегрена. Клиническое наблюдение. MD-Оnco 2023;3(2):40–6. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-40-46

INTEGRATIVE APPROACH TO DIAGNOSIS OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE DURING LONG-TERM SJOGREN'S DISEASE. CLINICAL OBSERVATION

P.A. Zeynalova^{1,2}, G.F. Allahverdieva¹, Yu.E. Ryabukhina¹, F.M. Abbasbeyli¹, A.F. Batsev¹, O.L. Timofeeva¹, A.G. Zhukov¹, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

During long-term autoimmune processes, most commonly in patients with Sjogren's disease (SD), lymphoproliferative disorders (LPD) can develop. The risk of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma) with involvement of parotid salivary glands is increased 1,000-fold compared to other immunomorphological variants. Some studies show that the main factors predisposing patients with SD to LPD are long-term enlargement of parotid salivary glands, generalized lymphadenopathy, cryoglobulinemic purpura. Application of an integrative approach to LDP diagnosis in patients with SD, identification of high-risk group for this malignant neoplasm promote its early detection.

A clinical observation of a female patients with long-term SD which was diagnosed along with MALT lymphoma using an integrative approach to diagnosis of both diseases is presented.

Keywords: Sjogren's disease, MALT lymphoma, integrative approach to diagnosis

For citation: Zeynalova P.A., Allakhverdieva G.F., Ryabukhina Yu.E. et al. Integrative approach to diagnosis of lymphoproliferative disease during long-term Sjogren's disease. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):40–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-40-46

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена, – системное заболевание, характеризующееся хроническим аутоиммунным процессом и прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрацией в экзокринных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита и сухого кератоконъюнктивита [1, 2].

Клиническая симптоматика БШ включает как железистые, так и внежелезистые проявления. Первые обусловлены поражением секретирующих эпителиальных желез и проявляются сухим кератоконъюнктивитом («песок» и жжение в глазах, светобоязнь и снижение остроты зрения), увеличением преимущественно околоушных слюнных желез (ОСЖ), реже – подчелюстных и подъязычных, при пальпации которых болезненности не отмечается. Наряду с увеличением ОСЖ могут наблюдаться сухость во рту, стоматит, глоссит, кариес. К внежелезистым системным проявлениям при БШ относят: артрит мелких суставов, миозиты, поражение почек (интерстициальный нефрит), легких (интерстициальная пневмония, фиброз), периферической нервной системы (сенсорная полинейропатия, радикулопатия и др.), сосудов (продуктивный, деструктивный васкулиты).

Неблагоприятным признаком является развитие рецидивирующей гипергаммаглобулинемической и криоглобулинемической пурпуры, нередко с образованием язв – преимущественно на голенях, реже на верхних конечностях и слизистой оболочке полости рта. Высыпания сопровождаются зудом и жжением.

При обследовании выявляют гипергаммаглобулинемию, в основном за счет увеличения концентрации поликлональных иммуноглобулинов G и A, реже – M и моноклональных иммуноглобулинов. У трети больных БШ в крови обнаруживают криоглобулины [3].

Основными лабораторными биомаркерами, включенными в критерии классификации БШ, считают антитела к ядерным антигенам Ro/SS-A и La/SS-B, положительные ревматоидный и антинуклеарный факторы [4, 5].

Важным этапом в диагностике БШ является подтверждение поражения паренхимы слюнных желез. С этой целью используют сиалографию, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, а также ультразвуковое исследование (УЗИ). УЗИ имеет ряд преимуществ перед остальными методами: является неинвазивным и не вызывает осложнений, не связано с лучевой нагрузкой. УЗИ может применяться многократно на протяжении всего периода наблюдения пациента.

В исследовании, проведенном F. Salaffi и соавт. [6], чувствительность УЗИ в диагностике БШ составила 75 %, специфичность – 83,5 %. Данные показатели превышали таковые при сиалографии и скintiграфии. В другом исследовании [7] диагностические возможности УЗИ были сопоставимы с сиалографией.

Изменения в слюнных железах, определяемые при УЗИ, как правило, не являются специфическими для БШ, поскольку могут наблюдаться и при других заболеваниях. В частности, у пациентов на фоне имеющейся БШ нередко развиваются лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) с вовлечением слюнных желез, что еще более затрудняет диагностику. Использование гетерогенности паренхимы как единственного критерия для оценки поражения слюнных желез может привести к гипердиагностике, поэтому данный ультразвуковой признак при БШ следует рассматривать только в комбинации с другими диагностическими критериями [8].

В своем исследовании V. Milic и соавт. [9] для диагностики БШ предложили использовать УЗИ больших слюнных желез в качестве 5-го критерия наряду с офтальмологическими симптомами, сухостью ротовой полости, тестом Ширмера и наличием антител, ассоциированных с синдромом Шегрена.

Принимая во внимание все вышесказанное, целесообразность использования такого алгоритма обследования, который позволил бы в кратчайшие сроки установить окончательный диагноз, не вызывает сомнений.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с длительным течением БШ, которая была выявлена наряду с лимфомой маргинальной зоны, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT-лимфомой), путем применения комплексного подхода к диагностике обоих заболеваний.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 49 лет, впервые обратилась в Клинический госпиталь «Лапино» в апреле 2021 г. с жалобами на увеличение левой ОСЖ на протяжении 4–5 мес, потерю массы тела на 10 кг за последние 3–4 мес, субфебрильную лихорадку, появление и прогрессирующее нарастание слабости. В течение 15–20 лет ее беспокоит сухость во рту и глазах, отмечается периодическая «припухлость» ОСЖ.

В феврале 2021 г. больной выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, по результатам которой выявлено: увеличение

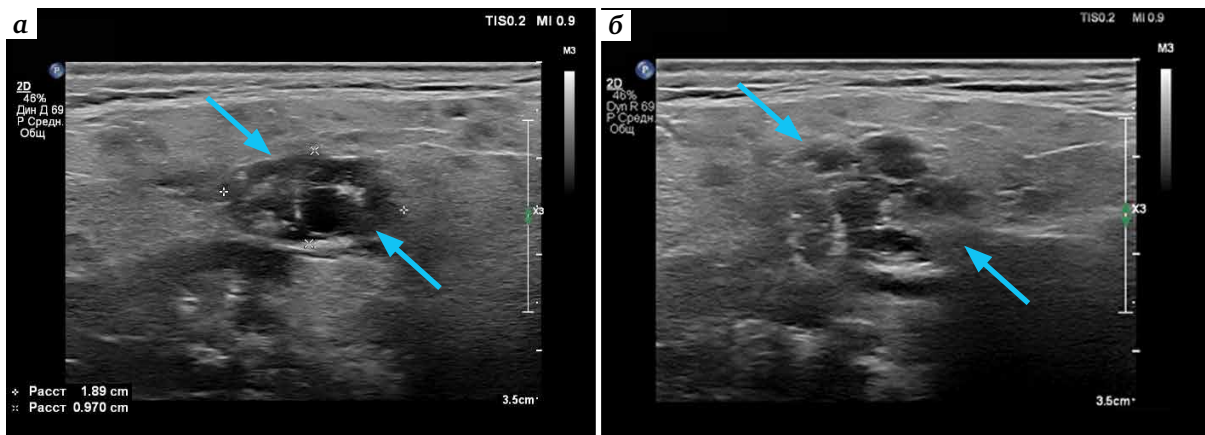


Рис. 1. Ультразвуковые томограммы. Неоднородная структура околоушной слюнной железы с множественными гипоехогенными включениями, близкими к жидкостным (синие стрелки)

Fig. 1. Ultrasound tomograms. Heterogenous structure of the parotid salivary gland with multiple hypoechogenic almost liquid inclusions (blue arrows)

левого поднижнечелюстного лимфатического узла до 14×6 мм с интенсивностью накопления радиофарм-препарата (SUV) 4,9, левых яремных лимфатических узлов – до 11×5 мм с SUV 4,5, диффузно-повышенная активность в левой ОСЖ – SUV 11.

С подозрением на ЛПЗ по результатам ПЭТ/КТ пациентка обратилась за консультацией в Клинический госпиталь «Лапино».

При осмотре: левая ОСЖ при пальпации увеличена, эластической консистенции, безболезненная, узловое образования в ней не определяются. Пальпируются 2 лимфатических узла в шейной области слева размерами 10×13 мм.

В клиническом и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено.

Выполнено УЗИ: левая ОСЖ размерами $5,0 \times 2,5$ см, ячеистой структуры, с множественными гипоехогенными округлыми и овальными участками, близкими к жидкостным, размерами до 1,5 см. Указанные структуры сливаются между собой, преимущественно в проекции нижних полюсов. Отмечается усиление кровотока в структуре слюнной железы, особенно в нижних полюсах и по перегородкам (рис. 1, 2). Правая ОСЖ размерами $4,0 \times 2,0$ см, аналогичной структуры с участками пониженной эхогенности до 1,4 см, без усиления кровотока. Подчелюстные слюнные железы без четких контуров, аналогичной ячеистой структуры (признаки замещения железистой ткани), без усиления васкуляризации. В верхней трети шеи слева, у нижнего полюса левой ОСЖ, определяется группа увеличенных лимфатических узлов пониженной эхогенности с усилением кровотока в структуре, однако сохраняется вытянутая, продолговатая форма, однородная структура коркового слоя (рис. 3).

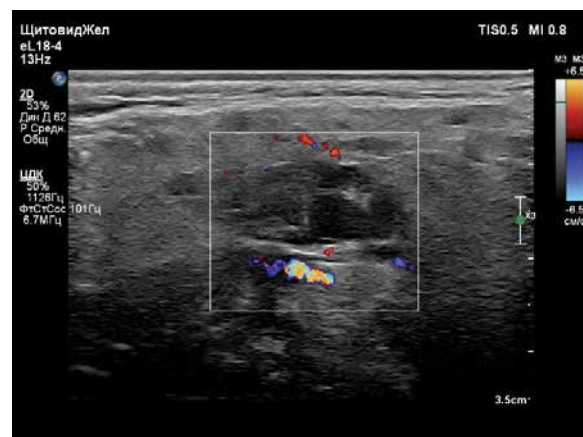


Рис. 2. Ультразвуковая томограмма. Усиление сосудистых сигналов вокруг участков пониженной эхогенности – признаки паротита

Fig. 2. Ultrasound tomogram. Increased vascular signals around areas of reduced echogenicity – signs of parotitis

С учетом данных УЗИ, наличия субфебрильной лихорадки пациентке было рекомендовано проведение антибактериальной терапии. При повторном УЗИ, выполненном через 1 мес, сохранялось увеличение лимфатических узлов шеи слева и левой ОСЖ с умеренным усилением кровотока как в лимфатических узлах, так и в структуре слюнной железы, в сочетании с мелкими кистозными включениями.

Учитывая отсутствие положительного эффекта от проведенной антибактериальной терапии, высказано предположение о развитии у пациентки ЛПЗ на фоне БП, в связи с чем она консультирована ревматологом и при последующем обследовании диагноз БП был подтвержден.

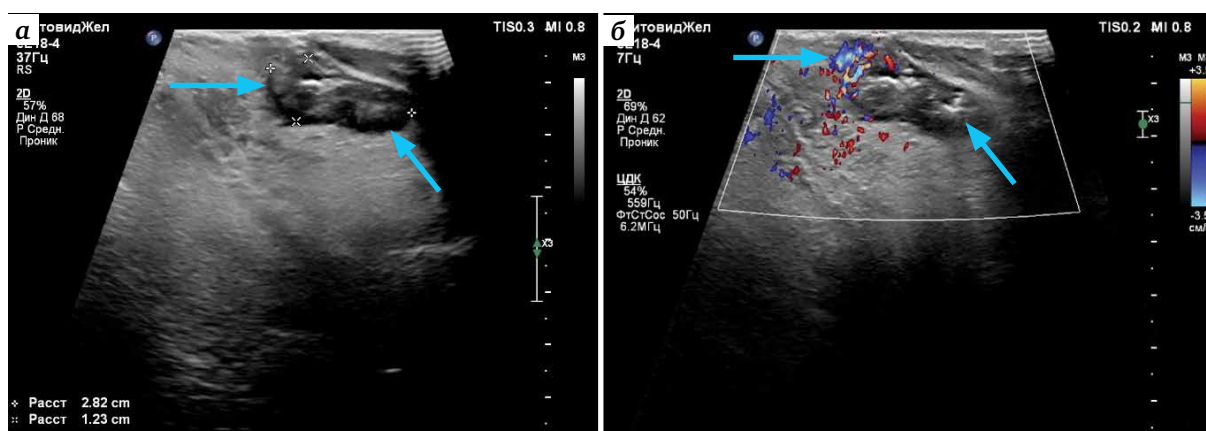


Рис. 3. Ультразвуковые томограммы лимфатического узла с сохранением ободка, продолговатой формы, неоднородной структуры и усилением сосудистых сигналов в структуре лимфатического узла

Fig. 3. Ultrasound tomograms of a lymph node with peripheral rim preservation, elongated shape, heterogenous structure and increased vascular signals in the lymph node structure

При исследовании антинуклеарных антител в крови методом непрямой реакции иммунофлюоресценции выявлен антинуклеарный фактор в титре 1/640 (при норме менее 160), методом иммуноферментного анализа – антитела к цитоплазматическому антигену (анти-Ro), обнаружен ревматоидный фактор.

С целью морфологической верификации выявленных по данным УЗИ и ПЭТ/КТ изменений в левой ОСЖ,

а также принимая во внимание клинико-лабораторные данные, свидетельствующие в пользу БШ, больной была выполнена биопсия левой ОСЖ.

При гистологическом исследовании (рис. 4): слюнная железа с диффузным склерозом стромы, инфильтрированной многочисленными малыми лимфоцитами, формирующими очаговые скопления, содержащие >50 клеток в поле зрения. На отдельных участках

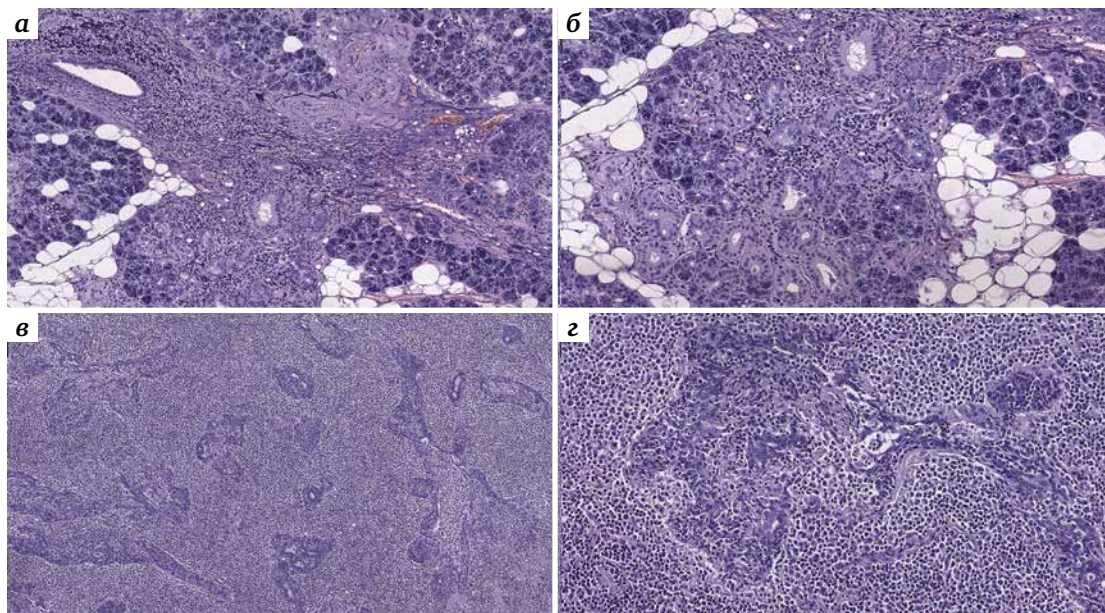


Рис. 4. Гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином): а – слюнная железа с диффузным сетчатым склерозом стромы, инфильтрированной многочисленными лимфоцитами ($\times 100$); б – очаговый лимфоцитарный инфильтрат в слюнной железе. Обнаруживается >50 клеток в поле зрения с формированием мелких лимфоэпителиальных повреждений ($\times 200$); в – диффузный выраженный лимфоцитарный инфильтрат в слюнной железе ($\times 100$); з – лимфоидные клетки малого и среднего размеров, со светлой цитоплазмой, формируют многочисленные лимфоэпителиальные повреждения ($\times 200$)

Fig. 4. Histological examination (hematoxylin and eosin staining): а – salivary gland with diffuse reticular sclerosis of the stroma infiltrated by multiple lymphocytes ($\times 100$); б – focus of lymphocytic infiltrate in the salivary gland. >50 cells are visible in the field of view with formation of small lymphoepithelial defects ($\times 200$); в – diffuse pronounced lymphocytic infiltrate in the salivary gland ($\times 100$); з – small and intermediate size lymphoid cells with light cytoplasm forming multiple lymphoepithelial defects ($\times 200$)

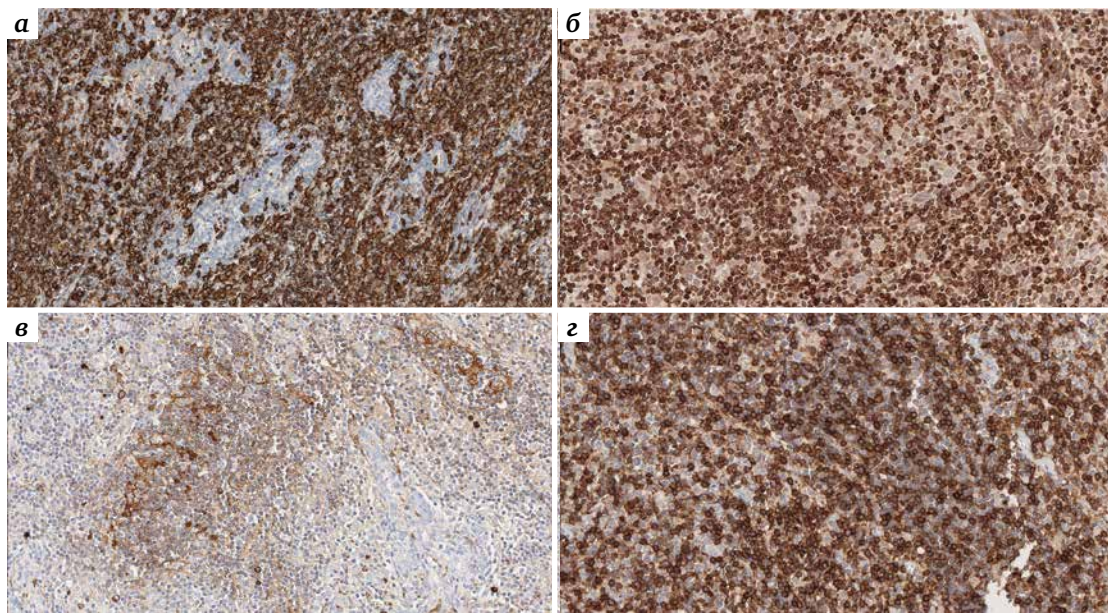


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование ($\times 200$): а – диффузная экспрессия CD20; б – диффузная экспрессия BCL2; в – очаговая экспрессия IgM; г – экспрессия CD5

Fig. 5. Immunohistological examination ($\times 200$); а – CD20 diffuse expression; б – BCL2 diffuse expression; в – focal IgM expression; г – CD5 expression

определяются мелкие лимфоэпителиальные повреждения. На этом фоне отмечается обширное диффузное поражение слюнной железы лимфоидными клетками малого и среднего размеров, со светлой цитоплазмой, неправильной формы ядрами, мелкодисперсным хроматином и плохо заметными нуклеолами. В зоне данного инфильтрата определяются многочисленные лимфоэпителиальные повреждения, хорошо заметные в иммуногистохимическом препарате с окрашиванием цитокератинов. Данная гистологическая картина с учетом клинических данных соответствовала лимфоцитарному сиалоадениту при БП. Характер диффузного лимфоцитарного инфильтрата позволил предположить лимфому низкой степени злокачественности.

С целью уточнения диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 5). Выявлена диффузная экспрессия CD20 и BCL2, коэкспрессия CD5 и IgM (очагово). Уровень пролиферативной активности (Ki-67) – 27 %. Отрицательные реакции с CD3, CD10, CD23, BCL6, Cyclin D1.

Заключение: гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют экстранодальной MALT-лимфоме слюнной железы в сочетании с лимфоцитарным сиалоаденитом при БП.

Пациентке выполнено иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и суточной мочи, по результатам которого патологические М-градиенты выявлены не были.

Таким образом, на основании полученных результатов комплексного обследования установлен окончательный диагноз: MALT-лимфома с поражением левой ОСЖ, шейных лимфатических узлов слева и внутригрудных лимфатических узлов, IIВ стадия; БП.

Учитывая иммуноморфологический вариант и распространенность ЛПЗ, общее состояние больной (нарастание слабости, наличие симптомов интоксикации), согласно клиническим рекомендациям, пациентке запланировано проведение лекарственной противоопухолевой терапии с включением одного из моноклональных анти-CD20-антител.

ОБСУЖДЕНИЕ

При длительном течении аутоиммунных процессов значительно повышается риск развития ЛПЗ. По данным крупного метаанализа, наиболее высокий риск развития ЛПЗ наблюдался у пациентов с БП, умеренный риск – у пациентов с системной красной волчанкой и более низкий риск – у больных с ревматоидным артритом [10]. Из всех ЛПЗ MALT-лимфома является наиболее частым иммуноморфологическим вариантом, риск ее развития с вовлечением ОСЖ у пациентов с БП повышен в 1000 раз [11]. Менее часто наблюдаются фолликулярная лимфома, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), Т-клеточные лимфомы [12].

По данным других исследователей, при длительном течении БП наблюдается высокая частота разви-

тия нодальных ДВККЛ с экстранодальными проявлениями, с секрецией патологического иммуноглобулина. При этом у пациентов диагностируется значительное увеличение ОСЖ. Нельзя исключать, что часть этих наблюдений представляет собой трансформацию из лимфомы маргинальной зоны, а не первично развившиеся ДВККЛ (*de novo*) [3].

В ряде опубликованных исследований было показано, что основными факторами, предрасполагающими к развитию ЛПЗ у пациентов с БШ, являются длительно наблюдаемое увеличение ОСЖ, генерализованная лимфаденопатия, криоглобулинемическая пурпура [13–15].

В представленном наблюдении пациентка в течение многих лет отмечала «припухлость» обеих ОСЖ, а на протяжении 4–5 мес – увеличение левой ОСЖ.

При УЗИ выявленные изменения были расценены как сочетание признаков БШ, сиалоаденита левой ОСЖ с лимфаденитом верхней трети шеи слева. Ультразвуковая структура паренхимы слюнных желез с включениями пониженной эхогенности соответствовала участкам лимфоидной инфильтрации, деструкции паренхимы и расширенным протокам. Выявление усиленного кровотока в структуре увеличенных лимфатических узлов шеи при УЗИ могло соответствовать как лимфадениту (реактивному, неопухоловому процессу), так и специфическим изменениям, характерным для ЛПЗ.

Схожесть ультразвуковой семиотики реактивных лимфатических узлов при воспалительных процессах и специфических изменениях часто встречается при индолентных лимфомах с невыраженной лимфоидной пролиферацией, что затрудняет дифференциальную диагностику патологических состояний.

В исследовании В.И. Васильева и соавт. [16], в которое были включены 57 пациентов с БШ, MALT-лимфома была диагностирована по результатам анализа биоптатов значительно увеличенных ОСЖ у 37 больных. При изучении желез, определяемых как увеличенные только при их пальпации, диагноз MALT-лимфомы был установлен лишь в 20 % наблюдений. Частота выявления этого ЛПЗ возрастала при обнаружении в крови или моче секретируемого моноклонального иммуноглобулина: в 1-м случае – на 14,8 %, во 2-м – на 55,3 %. Распространенность опухолевого процесса (регионарные лимфатические узлы, инфильтрат в мягких тканях лица) повышала вероятность выявления MALT-лимфомы у пациентов с БШ с увеличенными ОСЖ, определяемыми только при пальпации.

Полученные в нашем наблюдении результаты и тактика ведения согласуются с данными других авторов.

Принимая во внимание клинико-лабораторные данные, результаты УЗИ, а также учитывая увеличение ОСЖ на протяжении длительного периода времени, нами был определен высокий риск развития ЛПЗ на фоне БШ, в связи с чем выполнена биопсия ОСЖ. Установлен диагноз MALT-лимфомы и определена дальнейшая тактика противоопухолевой лекарственной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплексного подхода к диагностике ЛПЗ у пациентов с БШ, выделение группы высокого риска по развитию этого злокачественного новообразования способствуют его раннему выявлению. Определение взаимосвязи между аутоиммунными нарушениями и риском возникновения того или иного иммуноморфологического варианта ЛПЗ может способствовать более глубокому пониманию патогенеза, а в итоге – успехам в терапии обоих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):347–54. DOI: 10.1136/ard.2004.025676
2. Zhan Q., Zhang J., Lin Y. et al. Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome: review and update. *Front Immunol* 2023;14:1127417. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1127417
3. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;(3):16–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2007-0-3-16-26
Vasiljev V.I., Probatova N.A., Tupitsyn N.N. et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2007;(3):16–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2007-0-3-16-26
4. Jonsson R., Brokstad K.A., Jonsson M.V. et al. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci* 2018;126(Suppl 1):37–48. DOI: 10.1111/eos.12536
5. Elagib K.E., Børretzen M., Jonsson R. et al. Rheumatoid factors in primary Sjögren's syndrome (pSS) use diverse VH region genes, the majority of which show no evidence of somatic hypermutation. *Clin Exp Immunol* 1999;117:388–94. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.00963.x
6. Salaffi F., Carotti M., Iagnocco A. et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: a comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1244–9. DOI: 10.1093/rheumatology/ken222
7. Takagi Y., Kimura Y., Nakamura H. et al. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis* 2010;69(7):1321–4. DOI: 10.1136/ard.2009.123836
8. Торгашина А.В. Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология* 2021;59(4):442–9. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-442-449
Torgashina A.V. Ultrasound examination of the salivary glands in Sjögren's disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2021;59(4):442–9. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2021-442-449

9. Milic V., Petrovic R., Boricic I. et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):1081–5. DOI: 10.1093/rheumatology/ker431
10. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2337–44. DOI: 10.1001/archinte.165.20.2337
11. Ekström Smedby K., Vajdic C.M., Falster M. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111(8):4029–38. DOI: 10.1182/blood-2007-10-119974
12. Anderson L.A., Gadalla S., Morton L.M. et al. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. *J Int Cancer* 2009;125(2):398–405. DOI: 10.1002/ijc.24287
13. Fragkioudaki S., Mavragani C.P., Moutsopoulos H.M. et al. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: an easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(25):e3766. DOI: 10.1097/MD.0000000000003766
14. Ioannidis J.P., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):741–7. DOI: 10.1002/art.10221
15. Skopouli F.N., Dafni U., Ioannidis J.P., Moutsopoulos H.M. Clinical evolution and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29(5):296–304. DOI: 10.1016/s0049-0172(00)80016-5
16. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Пробатова Н.А. и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив* 2009;81(6):20–6. Vasiliev V.I., Logvinenko O.A., Probatova N.A. et al. The role of parotid salivary gland biopsy in the early diagnosis of lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevtichesky arhiv = Therapeutic archive* 2009;81(6):20–6. (In Russ.).

Вклад авторов

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи, научное консультирование;

Г.Ф. Аллахвердиева: выполнение диагностических процедур, экспертная оценка данных, анализ публикаций по теме статьи;

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;

Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение за пациенткой;

А.Ф. Бацев: выполнение диагностических процедур;

А.Г. Жуков: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;

Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

P.A. Zeynalova: research design development, analysis of publications on the topic of the article, article writing, scientific consulting;

G.F. Allakhverdieva: performing diagnostic procedures, expert evaluation of data, analysis of publications on the topic of the article;

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analyzing and interpreting, analyzing publications on the topic of the article;

F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, analyzing the data obtained, monitoring the patient;

A.F. Batsev: performing diagnostic procedures;

A.G. Zhukov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;

T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

А.Ф. Бацев / A.F. Batsev: <https://orcid.org/0000-0002-1794-7247>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

А.Г. Жуков / A.G. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0001-5353-8857>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 03.04.2023. **Принята к публикации:** 19.04.2023.

Article submitted: 03.04.2023. **Accepted for publication:** 19.04.2023.

DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМЫ ОБИНУТУЗУМАБОМ В КОМБИНАЦИИ С БЕНДАМУСТИНОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

П.А. Зейналова^{1,2}, Ю.Е. Рябухина¹, Ф.М. Аббасбейли¹, О.Л. Тимофеева¹,
Г.Ф. Аллахвердиева¹, Д.С. Абрамов³, Т.Т. Валиев²

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Многие клинические проявления, в частности распространенная лимфаденопатия и экстранодальные вовлечения, могут наблюдаться при различных лимфопролиферативных заболеваниях, в связи с чем применение комплексного подхода к диагностике с целью установления того или иного иммуноморфологического варианта заболевания и последующего лечения является обоснованным.

В представленном наблюдении пациентке по поводу установленного диагноза нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (распространенные стадии) проводилась терапия в режиме R-ABVD. Возврат клинической симптоматики, наблюдаемой в дебюте заболевания, а также возобновление роста лимфатических узлов после 4-го цикла терапии свидетельствовали о рефрактерном течении. С учетом результатов проведенных ранее исследований, демонстрировавших, как правило, высокую эффективность первичного лечения пациентов с нодулярной лимфомой Ходжкина с лимфоидным преобладанием, была осуществлена повторная оценка иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания. После изменения диагноза на фолликулярную лимфому цитологического типа ЗА проведена смена программы терапии на обинутузумаб в комбинации с бендамустином с достижением быстрого положительного противоопухолевого эффекта.

Ключевые слова: фолликулярная лимфома, рефрактерное течение, обинутузумаб, противоопухолевый эффект

Для цитирования: Зейналова П.А., Рябухина Ю.Е., Аббасбейли Ф.М. и др. Комплексный подход к диагностике и последующая успешная терапия рефрактерной фолликулярной лимфомы обинутузумабом в комбинации с бендамустином. Клиническое наблюдение. MD-ONCO 2023;3(2):47–55. DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

INTEGRATIVE APPROACH TO DIAGNOSIS AND SUBSEQUENT SUCCESSFUL THERAPY OF REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA USING OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE. CLINICAL OBSERVATION

P.A. Zeynalova^{1,2}, Yu.E. Ryabukhina¹, F.M. Abbasbeyli¹, O.L. Timofeeva¹, G.F. Allakhverdieva¹, D.S. Abramov³, T.T. Valiev²

¹Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

³Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1, Zamora Mashela St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Yulia Evgenyevna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Many clinical manifestations, in particular generalized lymphadenopathy and extranodal lesions, can be observed in various lymphoproliferative diseases. Therefore, application of an integrative approach to diagnosis with the aim of determination of the immunomorphological type of the disease and selection of subsequent treatment is justified.

In the presented observation, a female patient with diagnosis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (advanced stages) received R-ABVD regimen therapy. Return of clinical symptoms observed at the onset of the disease, as well as renewed growth of the lymph nodes after 4th therapy cycle showed refractory disease. Considering the results of earlier studies, generally showing high effectiveness of primary treatment of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma, reevaluation of immunomorphological type of lymphoproliferative disease was performed. After change of diagnosis to grade 3A follicular lymphoma, therapy was changed to obinutuzumab in combination with bendamustine leading to fast positive antitumor effect.

Keywords: follicular lymphoma, refractory disease, obinutuzumab, antitumor effect

For citation: Zeynalova P.A., Ryabukhina Yu.E., Abbasbeyli F.M. et al. Integrative approach to diagnosis and subsequent successful therapy of refractory follicular lymphoma using obinutuzumab in combination with bendamustine. Clinical observation. MD-Onco 2023;3(2):47–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2023-3-2-47-55

ВВЕДЕНИЕ

Фолликулярная лимфома (ФЛ) – гетерогенное заболевание с преимущественно индолентным течением, морфологическим субстратом которого являются опухолевые клетки с морфологией centroцитов и centroбластов в различных соотношениях, что определяет градацию по цитологическому типу 1, 2 и 3. ФЛ 3-го цитологического типа содержит большое количество крупных клеток с округло-овальными многодольчатыми ядрами, морфологией centroбластов, признаками нодулярного роста и подразделяется на 3А и 3В типы (в зависимости от наличия или отсутствия опухолевых клеток с морфологией centroцитов). В клинической практике разделение на 1-й и 2-й цитологические типы не имеет значения, поскольку не влияет на прогноз и выбор программы лекарственной терапии. ФЛ цитологического типа 3А большинство исследователей также характеризуют как заболевание с индолентным течением, тогда как подходы к терапии ФЛ цитологического типа 3В схожи с таковыми при диффузной В-крупноклеточной лимфоме вследствие агрессивного течения этого подтипа [1, 2].

Необходимость проведения противоопухолевой лекарственной терапии ФЛ определяется опухолевой нагрузкой. При небольшом объеме опухоли и отсутствии симптомов интоксикации возможна различная тактика: динамическое наблюдение, применение монотерапии анти-CD20-антителом ритуксимабом или выполнение лучевой терапии. При высокой опухолевой нагрузке используют различные режимы химиотерапии (CHOP, CVP, бендамустин) в комбинации с ритуксимабом, показавшие эффективность и улучшение отдаленных результатов лечения, по данным нескольких крупных рандомизированных исследований [3–6].

Благодаря достигнутым успехам в понимании биологии ФЛ и применяемым в настоящее время подходам к терапии улучшился прогноз заболевания, однако рецидивы остаются неизбежными или наблюдается рефрактерность опухоли к проводимому лечению. Выбор режима иммунохимиотерапии в этих случаях во многом определяется предшествующими методами и срока-

ми лечения, наличием сопутствующей патологии и должен быть направлен на достижение контроля над заболеванием при сохранении минимальной токсичности. Так, при использовании в дебюте заболевания режима R-CHOP оправданным является применение бендамустина, общая эффективность которого, по данным В.Д. Cheson и соавт. [7], составила 76 % с продолжительностью ответа от 8,3 до 14 мес. При этом полные ремиссии и неподтвержденные полные ремиссии были достигнуты в 23 % наблюдений.

С появлением нового гликоинженерного моноклонального анти-CD20-антитела II типа обинутузаума шансы на благоприятный исход при рефрактерности ФЛ к ритуксимабу еще более увеличились. Благодаря наличию модифицированной системы гликозилирования обинутузаума обладает высокой аффинностью к рецепторам эффекторных клеток иммунной системы, вследствие чего отмечается его повышенная способность к прямой индукции гибели опухолевых клеток. Кроме того, препарат в большей степени по сравнению с ритуксимабом опосредует антителозависимую цитотоксичность и антителозависимый клеточный фагоцитоз [8–10].

Результаты анализа GADOLIN [11] продемонстрировали высокую эффективность применения обинутузаума в комбинации с бендамустином у пациентов с рефрактерным/рецидивирующим течением ФЛ при управляемом профиле токсичности.

В исследовании проведено сравнение эффективности терапии бендамустином в монорежиме и в комбинации с обинутузаумом. Во 2-й группе пациентов выживаемость без прогрессирования (ВБП) оказалась значительно больше по сравнению с ВБП в 1-й группе – 22,5 и 14,9 мес соответственно ($p = 0,0001$). В группе пациентов, получавших монотерапию бендамустином, нежелательные явления III–IV степени наблюдались в 62 % случаев, а в группе больных, которым была проведена терапия бендамустином с обинутузаумом, – в 68 % случаев. При этом наиболее часто отмечались нейтропения (26 и 33 % соответственно) и тромбоцитопения III–IV степени (16 и 11 % соответственно).

В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 79 лет с рефрактерным течением ФЛ, которой по поводу исходно установленного диагноза нодулярной лимфомы Ходжкина с лимфоидным преобладанием (НЛХЛП) проводилась терапия в режиме R-ABVD. При появлении клинико-инструментальных признаков прогрессирования была осуществлена повторная оценка иммуноморфологического варианта лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ), в соответствии с которым проведена успешная коррекция лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Б., 79 лет, впервые обратилась за консультацией гематолога в Клинический госпиталь «Лапино» в октябре 2022 г. с жалобами на интенсивные боли в животе, по поводу которых ранее в одном из медицинских учреждений ей было проведено обследование. Выявлено увеличение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, в связи с чем выполнена лапароскопическая биопсия. При последующей позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой получены данные о наличии распространенной лимфаденопатии с гиперметаболической активностью, с образованием конгломератов внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, вовлечением в опухолевый процесс легочной ткани, селезенки, костей.

На основании результатов проведенного комплексного обследования, а также принимая во внимание данные гистологического и иммуногистохимического исследования, был установлен диагноз: НЛХЛП с поражением левого яремного лимфатического узла, внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, легочной ткани, корней легких, селезенки, костей, IVB стадия (потеря массы тела).

В отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» пациентке с октября 2022 г. была начата противоопухолевая лекарственная терапия в режиме R-ABVD (ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно (в/в) в 0-й день, доксорубин 25 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, блеомицин 10 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни, винбластин 6 мг/м² (суммарно не более 10 мг) в/в в 1-й и 15-й дни, дакарбазин 375 мг/м² в/в в 1-й и 15-й дни; лечение возобновляется на 29-й день).

На фоне проводимого лечения отмечен выраженный клинический эффект в виде купирования болевого синдрома в животе, уменьшения лимфатических узлов в размерах со снижением накопления радиофармпрепарата в них (по данным ПЭТ/КТ, выполненной после 2 циклов). Терапия была продолжена.

Повторно противоопухолевый эффект был оценен после 4-го цикла R-ABVD. Отмечено возобновление

роста забрюшинных лимфатических узлов, увеличение очага в селезенке и в легочной ткани – оценка 5 баллов по шкале Deauville (по данным ПЭТ/КТ). Больную вновь стали беспокоить интенсивные боли в животе, купируемые приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Учитывая клинико-инструментальные данные, свидетельствующие о прогрессировании заболевания, ухудшение состояния больной, а также появление жалоб, схожих с таковыми в дебюте, на консилиуме с участием онкогематологов и патоморфологов было принято решение о пересмотре гистологических и иммуногистохимических препаратов в одном из федеральных центров.

Гистологическое исследование (рис. 1): структура лимфатического узла представлена множественными лимфоидными нодулами со светлыми гиалинизированными центрами, в которых определяются скопления крупных клеток с небольшой цитоплазмой и крупным полигональным, прозрачным ядром с несколькими ядрышками, имеется примесь мелких лимфоцитов, в паранодальных зонах отмечен интерстициальный, трабекулярный гиалиноз, клеточный состав представлен мелкими лимфоцитами, плазматическими элементами.

Иммуногистохимическое исследование (рис. 2): клетки инфильтрата представлены CD20-позитивными В-лимфоцитами в герминативных центрах с коэкспрессией BCL6, BCL2, фокально CD10, MUM1, неравномерная экспрессия BOB1, в проекции светлых центров отмечена компактная CD23-позитивная сеть фолликулярно-дендритных клеток и примесь PD1-позитивных Т-клеток, в паранодальных зонах отмечены преимущественно CD3-позитивные Т-лимфоциты с примесью CD30-активированных лимфоцитов. Экспрессия Ki-67 низкая – не превышает 40 %. Заключение: в исследованном материале определяют признаки ФЛ 3А цитологического типа.

Учитывая иммуноморфологический вариант ЛПЗ, прогрессирование на фоне терапии ритуксимабом, согласно клиническим рекомендациям [12] была проведена смена программы противоопухолевой лекарственной терапии на G-B (обинутузимаб 1000 мг в/в в 1, 8, 15-й дни 1-го цикла и 1000 мг в/в в 1-й день со 2-го цикла; бендамустин 90 мг/м² в/в в 1-й и 2-й дни; лечение возобновляется на 29-й день).

Перед началом лечения выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявлены увеличенные забрюшинные лимфатические узлы по ходу аорты на уровне L₃ размерами 1,6 × 0,8; 2,8 × 2,2 и 2,2 × 1,5 см, сливающиеся в конгломерат общим размером до 4,2 см (рис. 3, а). Селезенка размерами 10,2 × 4,8 см, в средней трети определяется гипоехогенное очаговое образование размерами 2,3 × 2,0 см (рис. 3, б, в).

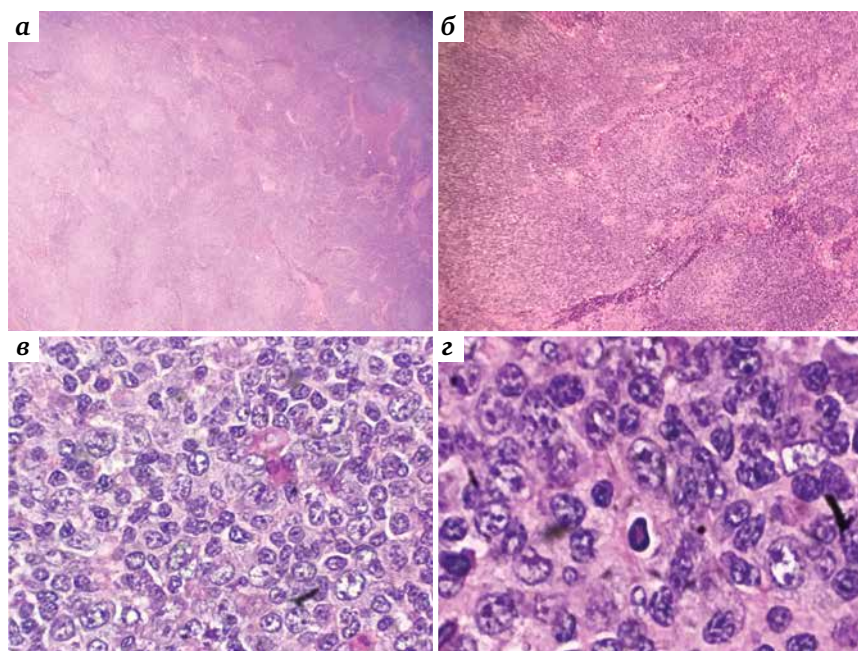


Рис. 1. Гистологическое исследование удаленного лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а, б – микроскопически нормальная архитектура узла стерта, замещена инфильтратом нодулярного, фолликулоподобного вида ($\times 100$); в, з – центры нодулей с низкой митотической активностью, представлены крупными центробластами и примесью centrocytes ($\times 400$)

Fig. 1. Histological examination of a resected lymph node (staining with hematoxylin and eosin): а, б – microscopically normal architecture of the node is erased and substituted by nodular, follicle-like infiltrate ($\times 100$); в, з – nodular centers with low mitotic activity represented by large centroblasts mixed with centrocytes ($\times 400$)

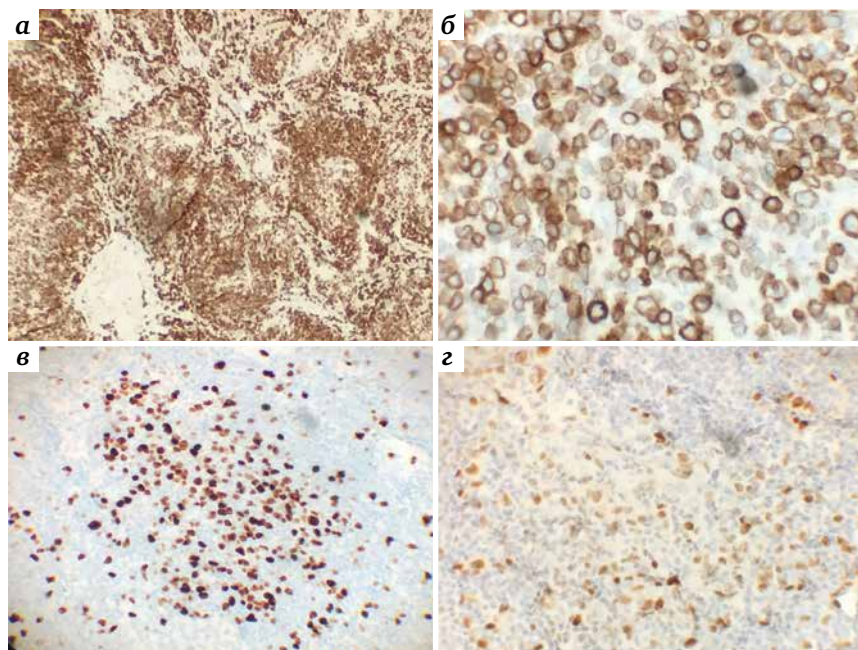


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование: а – экспрессия CD20 клетками инфильтрата ($\times 100$); б – экспрессия BCL2 клетками центров опухолевых фолликулов ($\times 200$); в – низкий уровень экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках ($\times 200$); з – фокальная экспрессия MUM1 на клетках опухолевых центров ($\times 200$)

Fig. 2. Immunohistochemical examination: а – CD20 expression in infiltrate cells ($\times 100$); б – BCL2 expression in cells of the tumor follicle centers ($\times 200$); в – low level Ki-67 expression in tumor cells ($\times 200$); з – focal MUM1 expression on cells of the tumor centers ($\times 200$)

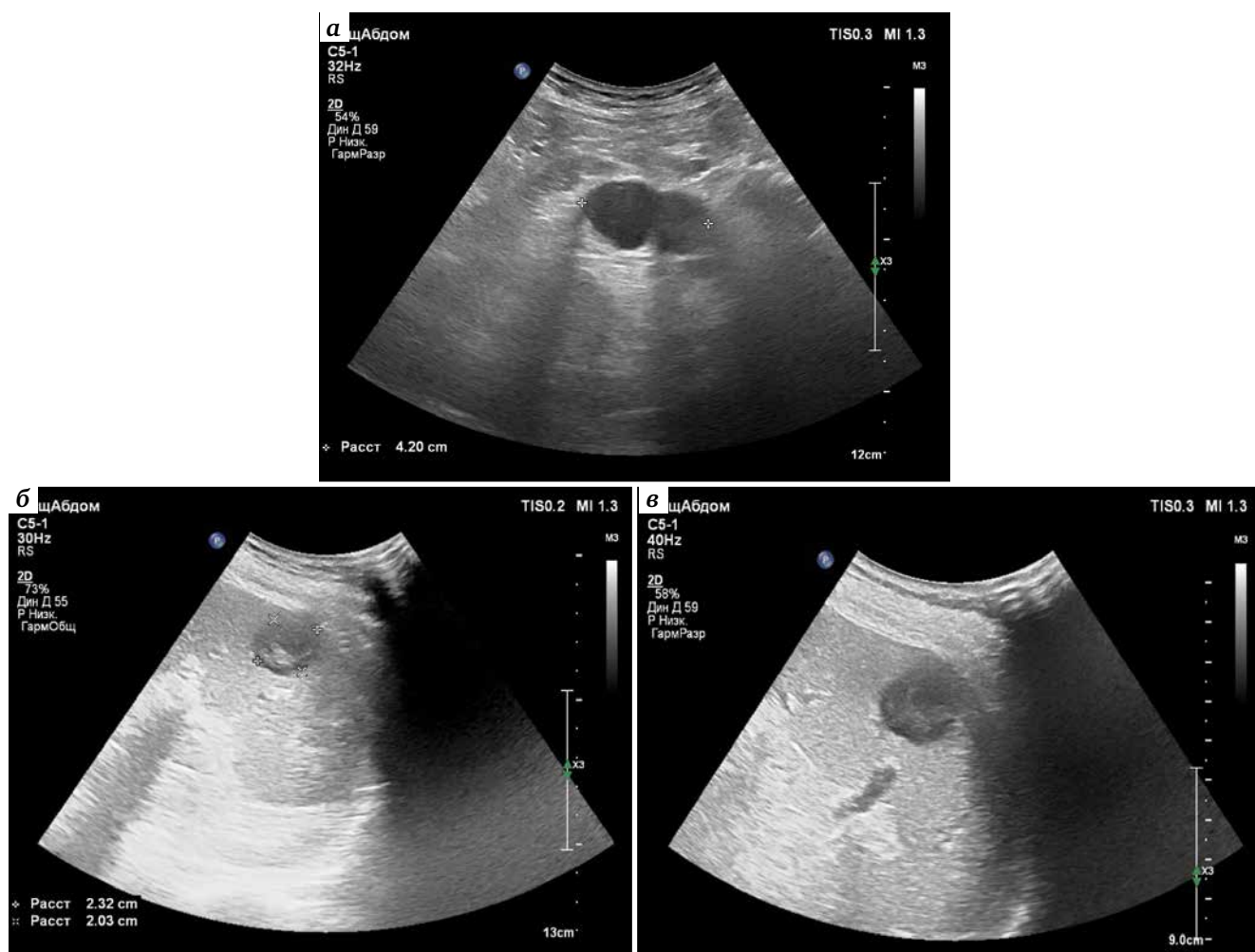


Рис. 3. Ультразвуковые томограммы: а – забрюшинный конгломерат лимфатических узлов по ходу аорты (уровень L_3) общим размером 4,2 см; б, в – очаг в селезенке размерами 2,3 × 2,0 см

Fig. 3. Ultrasound tomograms: а – retroperitoneal conglomerate of lymph nodes along the aorta (L_3 level) of total size 4.2 cm; б, в – lesion in the spleen 2.3 × 2.0 cm

В процессе проведения 1-го цикла терапии в режиме G-B пациентка отметила значительное улучшение самочувствия, купирование болевого синдрома, а также удовлетворительную переносимость лечения. Нежелательные явления зафиксированы не были, гематологическая токсичность не развилась.

Выполнено повторное УЗИ, по результатам которого зафиксирована положительная динамика в виде рас-

пада конгломерата забрюшинных лимфатических узлов на отдельные (рис. 4, а) размерами 1,2 × 0,9; 2,8 × 1,8 и 1,7 × 1,2 см, а также уменьшение очага в средней трети селезенки до 1,6 × 1,1 см, контуры которого стали менее четкими (рис. 4, б, в).

С учетом положительного противоопухолевого эффекта лечение в режиме G-B было продолжено. После 2-го цикла планируется повторная оценка эффективности проводимой терапии.

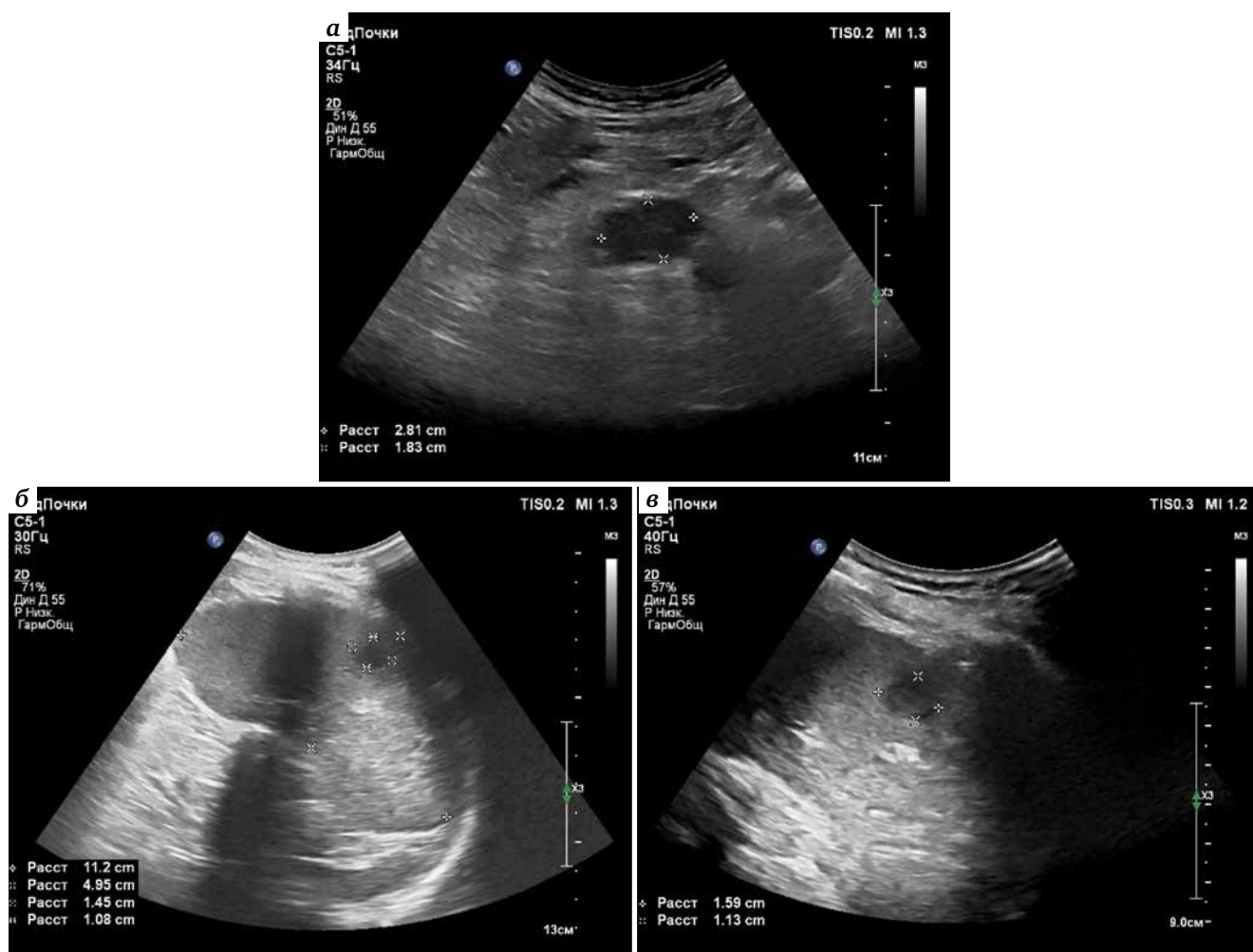


Рис. 4. Ультразвуковые томограммы: а – забрюшинные лимфатические узлы по ходу аорты (уровень L_3) размерами до $2,8 \times 1,8$ см; б, в – очаг в селезенке размерами $1,6 \times 1,1$ см, контуры нечеткие

Fig. 4. Ultrasound tomograms: а – retroperitoneal lymph nodes along the aorta (L_3 level) of sizes 2.8×1.8 cm; б, в – lesion in the spleen 1.6×1.1 cm, irregular margins

ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенная лимфаденопатия и экстраанодальные вовлечения являются клиническими проявлениями многих ЛПЗ, в связи с чем применение комплексного подхода к диагностике с целью установления того или иного иммуноморфологического варианта и последующего лечения представляется обоснованным.

Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием – редкое заболевание, характеризующееся, как правило, индолентным течением, длительной выживаемостью и имеющее отличительные клинические и иммуноморфологические признаки. Чаще диагностируется на ранних стадиях, но в ряде случаев процесс имеет распространенный характер и может наблюдаться трансформация в агрессивную неходжкинскую лимфому [13, 14]. Морфологическая диагностика НЛХЛП трудна.

В мультицентровом ретроспективном исследовании [15] была проведена повторная оценка 426 случаев, которые первоначально были определены как НЛХЛП. Оказалось, что только в 51 % наблюдений диагноз НЛХЛП был подтвержден. В 27 % случаев диагностирована классическая лимфома Ходжкина, богатая лимфоцитами, в 5 % – классическая лимфома Ходжкина, по 3 % случаев составили неходжкинская лимфома и реактивные изменения. Оценка выявленных изменений оказалась невозможной в 11 % случаев [15].

В течение многих лет считалось, что особенности патогенеза и иммунофенотипа НЛХЛП схожи с таковыми при ФЛ, однако при последующем более глубоком анализе было отмечено сходство с диффузной В-крупноклеточной лимфомой и В-клеточной лимфомой, богатой Т-лимфоцитами [16, 17].

Выбор программы терапии пациентов с НЛХЛП определяется стадией и распределением больных в про-

гностические группы. По данным L. Nogova и соавт. [18], наиболее часто диагностируются «ранние стадии, благоприятный прогноз» (63 % наблюдений) по сравнению с группами «ранние стадии, неблагоприятный прогноз» и «распространенные стадии» (16 и 21 % соответственно).

Согласно современным российским и международным клиническим рекомендациям, для лечения пациентов с распространенными стадиями НЛХЛП применяются режимы CHOP (эндоксан, винкристин, доксорубицин, преднизолон) и ABVD (доксорубицин, винбластин, блеомицин, дакарбазин) в комбинации с ритуксимабом [19, 20].

В исследовании M.A. Fanale и соавт. [21] из 27 пациентов с распространенными стадиями НЛХЛП, получивших терапию в режиме R-CHOP, у 89 % больных был достигнут полный ответ. При медиане наблюдения 6,7 года 5-летняя ВБП составила 88,5 %.

В ряде проведенных исследований были продемонстрированы сопоставимая эффективность и меньшая по сравнению с R-CHOP токсичность режима R-ABVD [14, 22].

В отличие от режима R-ABVD использование программы R-CHOP может способствовать увеличению риска развития таких нежелательных явлений, как периферическая невропатия (вследствие введения винкристина), нарушение метаболического обмена (из-за применения глюкокортикостероидов). Это необходимо учитывать при назначении данного лечения пожилым пациентам с НЛХЛП. В то же время терапия по программе R-ABVD может вызывать легочную токсичность в связи с применением блеомицина, что также следует учитывать при использовании у больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями дыхательной системы [23].

В нашем наблюдении пациентке 79 лет с установленным изначально диагнозом НЛХЛП (группа «распространенные стадии») проводилась лекарственная терапия в режиме R-ABVD. Значимых нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ограничивающих использование данной программы, у больной не было. Следует отметить, что пациентка наблюдается у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2-го типа и получает терапию инсулином и метформином. Наличие данного сопутствующего заболевания во многом определило выбор программы противоопухолевой терапии, которая не включает в себя применение глюкокортикостероидов. При оценке противоопухолевого эффекта после 2 циклов лекарственной терапии была отмечена положительная динамика, в связи с чем лечение в данном режиме нами продолжено.

Возврат клинической симптоматики, наблюдаемой в дебюте заболевания, а также возобновление

роста лимфатических узлов после 4-го цикла, свидетельствующие о рефрактерном течении заболевания, в совокупности с данными литературы, продемонстрировавшими в большинстве случаев высокую эффективность первичного лечения пациентов с НЛХЛП, способствовали принятию решения о пересмотре иммуноморфологического диагноза.

По результатам исследования, проведенного в одном из федеральных центров, диагноз был изменен на ФЛ 3А цитологического типа.

Прогрессирование заболевания на фоне проводимого противоопухолевого лечения в режиме R-ABVD нами было расценено как рефрактерное к терапии ритуксимабом течение ФЛ.

При ФЛ может наблюдаться как небольшое увеличение периферических и висцеральных лимфатических узлов, так и образование конгломератов. Необходимость в проведении лекарственной терапии определяется опухолевой нагрузкой, и в ряде случаев может быть оправдана тактика «наблюдай и жди». При выявлении распространенной стадии заболевания, большого объема опухоли, согласно российским [12] и международным [24] клиническим рекомендациям проводится иммунотерапия (режимы CHOP, CVR и бендамустин в сочетании с ритуксимабом или обинутумабом).

В представленном наблюдении у пациентки в дебюте заболевания определялись конгломераты внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, интенсивные боли в животе и симптомы интоксикации (потеря массы тела). Поэтому применение режима противоопухолевой лекарственной терапии (ABVD) с включением антибиотиков антрациклинового ряда (доксорубицин) в комбинации с ритуксимабом является полностью оправданным.

Несмотря на высокую частоту ВБП при использовании ритуксимабсодержащих режимов, в ряде случаев отмечается рефрактерность ФЛ к этому анти-CD20-антителу. В такой ситуации одной из программ терапии является комбинация анти-CD20-антитела II типа обинутумаба с бендамустином [24], которая показала значимое влияние на увеличение ВБП и общей выживаемости пациентов. В исследовании B.D. Cheson и соавт. [25] при медиане наблюдения 31,8 мес ВБП составила 25,8 мес, а общая выживаемость – 95 %.

С учетом результатов проведенных ранее исследований пациентке была начата терапия в режиме G-B (обинутумаб, бендамустин). Клинический эффект в виде значительного уменьшения болевого синдрома был отмечен уже после одного введения обинутумаба, а в процессе проведения 1-го цикла иммунотерапии болевой синдром был полностью купирован. По данным УЗИ в это же время зафиксирована положительная динамика в виде распада кон-

гломерата забрюшинных лимфатических узлов и уменьшения очага в селезенке.

Полученные предварительные результаты свидетельствуют о высокой эффективности применения обинутузумаба в комбинации с бендамустином у пациентки с рефрактерным течением ФЛ, в связи с чем можно предполагать дальнейший нарастающий положительный противоопухолевый эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплексного подхода в тактике ведения больной с ЛПЗ способствовало своевременной коррекции проводимой лекарственной терапии согласно уточненному иммуноморфологическому варианту, достижению быстрого положительного противоопухолевого эффекта при отсутствии значимой токсичности и повышению вероятности благоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Matasar M.J., Luminari S., Barr P.M. et al. Follicular lymphoma: recent and emerging therapies, treatment strategies, and remaining unmet needs. *Oncologist* 2019;24(11):e1236–e50. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0138
2. Ott G., Katzenberger T., Lohr A. et al. Cytomorphologic, immunohistochemical, and cytogenetic profiles of follicular lymphoma: 2 types of follicular lymphoma grade 3. *Blood* 2002;99(10):3806–12. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3806
3. Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M. et al. Frontline therapy with Rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome of patients with advanced stage follicular lymphomas as compared to CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood* 2005;106(12):3725–32. DOI: 10.1182/blood-2005-01-0016
4. Marcus R., Imrie K., Solal-Celigny P. et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4579–86. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5376
5. Herold M., Haas A., Srock S. et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1986–92. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.4618
6. Rummel M.J., Niederle N., Maschmeyer G. et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2
7. Cheson B.D., Friedberg J.W., Kahl B.S. et al. Bendamustine produces durable responses with an acceptable safety profile in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(6):452–7. DOI: 10.3816/CLML.2010.n.079
8. Golay J., Da Roit F., Bologna L. et al. Glycoengineered CD20 antibody obinutuzumab activates neutrophils and mediates phagocytosis through CD16B more efficiently than rituximab. *Blood* 2013;122(20):3482–91. DOI: 10.1182/blood-2013-05-504043
9. Gazyva: Obinutuzumab. South San Francisco, CA: Genentech, Inc, 2016.
10. Herter S., Herting F., Mundigl O. et al. Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab *in vitro* and in xenograft models. *Mol Cancer Ther* 2013;12(10):2031–42. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-1182
11. Sehn L.H., Chua N., Mayer J. et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(8):1081–93. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3
12. Бабичева Л.Г., Тумян Г.С., Османов Е.А. и др. Фолликулярная лимфома. Клинические рекомендации. Современная онкология 2020;22(2):34–51. DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131 Babicheva L.G., Tumyan G.S., Osmanov E.A. et al. Follicular lymphoma. Clinical recommendations. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2020;22(2):34–51. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2020.2.200131
13. Демина Е.А., Тумян Г.С., Чекан А.А. и др. Редкое заболевание – нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием: обзор литературы и собственные наблюдения. Клиническая онкогематология 2014;7(4):522–32. Demina E.A., Tumyan G.S., Chekan A.A. et al. Rare disease – nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: literature review and own data. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(4):522–32. (In Russ.).
14. Gotti M., Sciarra R., Pulsoni A. et al. Role of Rituximab addition to first-line chemotherapy regimens in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a study by Fondazione Italiana Linfomi. *HemaSphere* 2023;7(4):e837. DOI: 10.1097/HS9.0000000000000837
15. Diehl V., Sextro M., Franklin J. et al. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European task force on lymphoma project on lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2019;17(3):776–83. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.3.776
16. Isaacson P.G. Malignant lymphomas with a follicular growth pattern. *Histopathology* 1996;28(6):487–95. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-473.x
17. Brune V., Tiacci E., Pfeil I. et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* 2008;205(10):2251–68. DOI: 10.1084/jem.20080809
18. Nogová L., Reineke T., Brillant C. et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26(3):434–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.8869
19. Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по: <https://nodgo.org/sites/default/files/KP%20ЛХ%202020.pdf> Hodgkin's lymphoma. Clinical recommendations. 2020. Available by: <https://nodgo.org/sites/default/files/KP%20ЛХ%202020.pdf>
20. Hodgkin Lymphoma. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2023.
21. Fanale M.A., Cheah C.Y., Rich A.M. et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood* 2017;130(4):472–7. DOI: 10.1182/blood-2017-02-766121
22. Cencini E., Fabbri A., Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2017;176(5):831–3. DOI: 10.1111/bjh.14001
23. Pugliese N., Picardi M., Della Pepa M. et al. Rituximab-containing risk-adapted treatment strategy in nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: 7-years follow-up. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1760. DOI: 10.3390/cancers13081760
24. Follicular Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2023.
25. Cheson B.D., Chua N., Mayer J. et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2259–66. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3656

ORCID авторов / ORCID of authors

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>
Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>
О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>
Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>
Д.С. Абрамов / D.S. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Вклад авторов

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, написание текста статьи, научное консультирование;
Ю.Е. Рябухина: разработка дизайна исследования, выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи;
Ф.М. Аббасбейли, О.Л. Тимофеева: выполнение диагностических процедур, наблюдение за пациенткой;
Г.Ф. Аллахвердиева: диагностика, экспертная оценка данных;
Д.С. Абрамов: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование;
Т.Т. Валиев: анализ публикаций по теме статьи, научное консультирование.

Authors' contributions

P.A. Zeynalova: research design development, article writing, scientific consulting;
Yu.E. Ryabukhina: research design development, implementation of diagnostic procedures, analysis and interpretation of data, analysis of publications on the topic of the article;
F.M. Abbasbeyli, O.L. Timofeeva: performing diagnostic procedures, patient observation;
G.F. Allakhverdieva: diagnostics, expert evaluation of data;
D.S. Abramov: diagnostics, expert evaluation of data, scientific consulting;
T.T. Valiev: analysis of publications on the topic of the article, scientific consulting.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «MD-Онко» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, онкогематология (ОГ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации направлять на адрес: larionova1951@yandex.ru с пометкой «Ответственному секретарю. Публикация в MD-Онко».

Полная версия требований представлена на сайте журнала <https://mdonco.elpub.ru/jour>.